

UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1953

N° 738

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MICHEL VÉRON

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 17 Février 1926 à PARIS-14°

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1953

TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES GRAVES. INTÉRÊT DE L'ÉTUDE DU POUVOIR BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Président de Thèse : Monsieur René MOREAU (Professeur)

1953



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552217_0008

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDECINE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Année 1953

N° 738

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Michel VERON

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur;

Diplômé de Microbiologie et d'Immunologie

de l'Institut Pasteur;

Diplômé de Médecine Tropicale

de la Faculté de Médecine de Paris;

Certificat de chimie biologique et d'hématologie

de la Faculté de Médecine de Paris,

Né le 17 Février 1926 à PARIS 14ème

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1953 - n° 738

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES GRAVES.

INTERET DE L'ETUDE DU POUVOIR BACTERICIDE DES

ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Président de Thèse : Monsieur René MOREAU (Professeur)



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEZARY, SEBILEAU, TANON.

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR

Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
(Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
) St-Antoine	CADENAT (P.)
Cliniques chirurgicales (Salpêtrière	MONDOR (H.)
) Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	(R.)
Clinique de cardiologie	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie ;	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	FEVRE (M.)
Clinique de la tuberculose	MONOD (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture	PETIT DUTAILLIS (D.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LELONG (M.)
Clinique des maladies du sang	DEGOS
Clinique des maladies du système nerveux	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies des enfants	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies infectieuses	DEBRE (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	MOLLARET (F.)
Clinique gynécologique	DELAY (J.)
	FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
	(Bichat	LAROCHE (G.)
	(Cochin	MOREAU
	(Pitié	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		JUSTIN BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique	(Tarnier	PASTEUR VALLERY-RADOT
	(Baudelocque	LANTUEJOUL (P)
Cliniques obstétricales	(Port-Royal	LEVY-SOLAL (E)
		LACOMME
Clinique ophtalmologique		VELTER (E)
Clinique Oto-rhino-laryngologique		AUBIN
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale		CHABROL (E)
Clinique urologique		FEY (B)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie .		MOUQUIN
Histologie		CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive		JOANNON (C)
Médecine du Travail		DESOILLE (H)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GAILLIARD (H)
Pathologie chirurgicale ; ;	de GAUDART d'ALLAINES	(F)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		LEMAIRE (A)
Pathologie médicale		BARIETY
Pathologie et thérapeutique générales		de GENNES (L)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R)
Physiologie		BINET (L)
Physique médicale		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P)
Thérapeutique		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

		MM.
Anatomie	(	CORDIER (JC) Pr.s.ch.
	(	DEBEYRE (J)
	(	DELMAS (A)

Anatomie path ologique	(	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) Pr.s.ch.
	)	BUSSE (F)
Bactériologie	(	FASQUELLE (R)
Biologie Médicale	)	NEVOT (A)
	(	BOURLIERE (F)
Chimie médicale	)	ETTORI (J) Pr.s.ch.
	(	JAYLE (MF) Pr.s.ch.
Dermato-syphiligraphie	)	SCHA PIRA (G)
	(	N
Histologie	)	GOUJARD (R)
	(	BULLIARD (H) Pr.s.ch.
Hydrologie	)	DESCLA UX (P)
	(	DEBRAY (C)
Hygiène	)	BOYER (J)
	(	DEPARIS (M)
Médecine légale	)	DEROBERT (L)
Neurochirurgie	)	GAULTIER (J)
Neurologie	)	N
	(	SEZE (S de)
	)	GRASSET (J)
Obstétrique	(	LEPAGE (F)
	)	MAYER (M)
	(	MERGER (R)
	)	RAVINA (J)
	(	VARANGOT (J)
	)	OFFRET (G)
Ophthalmologie	(	DESVIGNES (P)
	)	HA LPHEN (E) Pr.s.ch.
Oto-rhino-laryngologie	(	MADURO (R)
Parasitologie	)	BRUMPT (L)
Parasitologie coloniale	(	CHABAUD fr.
	)	ABOULKER (P)
Pathologie chirurgicale	(	BAUMANN (J)
	)	GOSSET (J)
	(	HUGUIER (J)
	)	LAURENCE (G)
	(	LEGER (L)
	)	OLIVIER (Cl)
Pathologie chirurgicale	(	PADOVANI (P)
	)	POILLEUX (M)
	(	ROUX (M)
	)	RUDIER (JC)
	(	VERNE (JM)
Pathologie expérimentale	)	MERKLEN (P)

	(	BERNARD (J)
	(	BOUDIN (G)
	(	CASTAIGNE (P)
	(	CONTE (M)
	(	DECOURT (J)
	(	DOMART (A)
	(	DREYFUS (Gilbert)
	(	FAUVERT (R)
Pathologie médicale	(.....)	HAMBURGER (J)
	(	KOURILSKY (R)
	(	LAMY (M)
	(	MAURIC (G)
	(	MILLIEZ (P)
	(	PERRAULT (M)
	(	RAMBERT (P)
	(	THIEFFRY (St)
	(	TURIAE (J)
Psychiatrie	(.....)	MARIE (J)
	(	LAPLANE (R)
Pharmacologie	(.....)	LEVY (Melle) Pr.s.ch.
	(	CHEYMOL (JH)
Physiologie	(.....)	BARGETON (D)
	(	PARROT (JL)
Physique Médicale	(.....)	DOGNON (A) Pr.s.ch.
	(	DJOURNO (A)
Psychiatrie		GOUGEROT (L)
Psychiatrie infantile		BARUK (H)
Dermatologie		NICHAUX (L)
Thérapeutique		CHAPUT (Mme A)
		DROUET chargé de
		l'enseignement
Biologie		KUSS (R)

III - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

BRINDEAU (A) (Obstétrique); GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale);
LORER (V) (Obstétrique); VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.
(titre permanent)

	MM.
Clinique chirurgicale {	AMELINE (A)
{	MENEGAUX (G)
{	PATEL (J)
{	SICARD (A)
{	BOULIN (R)
{	BROUET (G)
Clinique médicale {	CACHERA (R)
{	DELARUE (A)
{	GARCIN (J)
{	H AGUENAU (M)
{	LENEGRE (J)
{	MARCHAL (G)
Clinique obstétricale {	SOULIE (E)
{	DIGONNET (L)
Clinique ophtalmologique	ECA LLE (G)
Clinique urologique	SUREAU (M)
.....	RENARD (G)
.....	COUVELAIRE (R)
.....	MM.
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire-Adjoint	Melle CHANTREUIL (G)
.....	MM.
Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A)
{	Melles DUMAITRE (P)
Bibliothécaires {	GOICHON (AM)
{	LAURENT (H)
{	LE NOIR (G)
.....	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme.

A mes Enfants.

A mon Père; à ma Mère.

A ma Belle-Mère.

A toute ma Famille.

Qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de ma vive gratitude.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur René MOREAU,

Professeur de Clinique Médicale de la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin-Chef de l'Hôpital Cochin,
Officier de la Légion d'Honneur,

Nous lui sommes très reconnaissant
d'avoir bien voulu accepter la pré-
sidence de cette thèse, et de s'être
intéressé à ces travaux.

À mes Juges.

À mes Maîtres des Hôpitaux
et de la Faculté de Médecine de Paris.

À mes Maîtres de l'Institut Pasteur.

À Monsieur le Docteur Louis CALLEROT,
Médecin de l'Hôpital St-Joseph,

sous la bienveillante direction
duquel nous eûmes nos premiers
contacts cliniques.

A Monsieur le Professeur Jacques TREFOUEL.

Directeur de l'Institut Pasteur;
Membre de l'Institut;
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine.

A Monsieur le Docteur Noël BERNARD;

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur.

A Monsieur le Docteur DUJARRIC DE LA RIVIERE;

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur;
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine.

A Monsieur le Docteur AUBLANT;

Secrétaire Général de l'Institut
Pasteur.

A Monsieur le Docteur René MARTIN;

Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut
Pasteur,

Qui nous a accueilli avec grande
bienveillance dans son service,
et a su nous guider par ses
conseils toujours profitables.
Nous lui savons gré de nous avoir
inspiré le sujet de cette thèse.
En témoignage de notre profond
respect et de notre dévouement.

A Monsieur le Docteur Bernard SUREAU;

Médecin-Assistant à l'Hôpital de l'Institut
Pasteur,

Qui nous dirigea dans la rédaction
de notre travail.
Nous le prions de croire à notre vive
reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Y. CHABBERT

Assistant à l'Institut Pasteur,

Qui a bien voulu nous communiquer les
résultats de ses recherches personnelles.

À Madame FAYD'HERBE de MAUDAVE,

Chef du Laboratoire de l'Hôpital Pasteur.

À mes Collègues et Amis
de l'Internat de l'Hôpital Pasteur.

À nos Collaboratrices
du Laboratoire de l'Hôpital Pasteur.

Meis et Amicis.

TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES GRAVES.
INTERET DE L'ETUDE DU POUVOIR BACTERICIDE
DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES.

—:—:—:—:—:—:—

TABLE DES MATIERES

<u>Introduction</u>	1
-------------------------------	---

PREMIERE PARTIE : COMPORTEMENT DU STAPHYLOCOQUE VIS-A-VIS DES ANTIBIOTIQUES

Chapitre I : Rappel des propriétés bactériologiques du staphylocoque et de son pouvoir pathogène	6
Chapitre II : Sensibilité et résistance du staphylocoque aux antibiotiques.	12
Chapitre III : Recherche au laboratoire de l'association antibiotique de choix	26
Tests de sensibilité aux antibiotiques isolés (26), Etude des associations d'antibiotiques (28). Intérêt de l'étude du pouvoir bactéricide des associations (30).	

DEUXIEME PARTIE : LE TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES GRAVES

Chapitre I : Aspects cliniques des staphylococcies graves et leur retentissement sur la conduite du traitement. . .	39
Chapitre II : Le traitement des staphylococcies graves. . . .	44
Les traitements médicaux avant les antibiotiques (44). Les traitements antibiotiques (47). Chirurgie et modificateurs du terrain (53) - Septicémies à staphylocoques (56). Staphylococcies de l'enfant (59). Méningites staphylococciques (59). Endocardites à staphylocoques (62). Staphylococcies rénales et osseuses (64).	
Chapitre III : Observations cliniques. Applications de la recherche du pouvoir bactéricide des associations. . . .	66
Chapitre IV : Conduite du traitement et pronostic	134
<u>Conclusions</u>	141
<u>Bibliographie</u>	143

- Introduction -

Sous quel aspect doit-on envisager le traitement d'une staphylococcie grave? Voilà une question que le clinicien est amené à se poser actuellement d'une façon très fréquente; puisque la maladie subit une recrudescence régulière depuis quelques dizaines d'années.

Lorsque les moyens thérapeutiques mis à la disposition du médecin pour traiter les formes généralisées ou localisées de la maladie étaient réduits à quelques procédés empiriques; non spécifiques; ou aux seules interventions chirurgicales; le choix parmi ces méthodes était simple. Il ne se basait que sur des constatations cliniques; faites au chevet même du malade. Plus tard; les méthodes immunologiques (sérothérapie; anatoxine; vaccin; bactériophage) furent prescrites de la même façon; c'étaient alors les premiers médicaments réalisant un traitement étiologique et spécifique de l'infection.

En 1935; apparut la première sulfamido; suivie rapidement de nombreux composés de la même famille : "Sulfas". Parallèlement; la pénicilline; découverte en 1929 par FLEMING; était étudiée activement dans les laboratoires d'expérimentation. Sa purification permit; en 1940; à l'équipe d'OXFORD (FLOREY à Coll.) d'en faire les premières applications à la clinique. Cet antibiotique nouveau précédait l'apparition de corps dont les propriétés étaient voisines; la streptomycine; l'auromycine; le chloramphénicol; la terramycine; etc.....

Aussi; pendant cette période; le thérapeute était tenté d'employer ces sulfamides et antibiotiques; au fur et à mesure; et dans l'ordre de leur apparition dans la pharmacopée; à condition cependant que leur action sur le staphylocoque soit reconnue.

Heureusement; il ne s'agissait plus de traitements empiriques. Dès le début; les laboratoires étudiaient les "spectres d'action" de ces substances : cette étude était basée sur le pouvoir bactéricostatique des antibiotiques; c'est-à-dire sur leur propriété d'inhibition de la croissance des cultures bactériennes. Un antibiotique était reconnu actif sur un germe dans la mesure où il était actif sur la majorité des souches testées de ce germe.

Mais la poursuite de ces études "in vitro" permit de constater que cette sensibilité aux antibiotiques des germes variait; soit dans le temps (l'ensemble des souches étudiées devenant moins sensible); soit au cours même d'un traitement chez un malade donné.

Cette notion de résistance eut une conséquence pratique importante : il devenait utile d'étudier la sensibilité aux antibiotiques de chaque souche isolée des malades. De cette étude découlait la notion d'"antibiotique de choix", selon l'expression de notre maître René MARTIN (66). Ainsi, le traitement antibiotique était proposé au médecin par le laboratoire, suivant la nature du germe responsable de l'affection traitée.

Mais cette étude, relativement simple, avait des limites :

- limite de valeur; puisque le principe de la méthode ne tenait compte que de la propriété bactériostatique des médicaments; et que, pour guérir, l'organisme devait être capable de mettre en oeuvre des "moyens de défense" suffisants pour tuer les germes.
- limite d'application; enfin, puisque la méthode ne permettait pas de connaître le comportement du germe dans le cas où la prescription d'antibiotiques associés était rendue nécessaire par une résistance relative aux antibiotiques isolés.

Finalement, dans bien des cas, de nombreuses divergences apparaissaient entre les résultats cliniques obtenus et ceux que laissaient espérer les tests de laboratoire. Aussi était-il indispensable de reconsidérer cette étude des antibiotiques; et d'insister, avec JAWETZ, GUNNISON et COLEMAN (45), sur l'importance de la propriété bactéricide des antibiotiques. De plus, il fallait trouver une méthode qui permette d'étudier le comportement du germe vis-à-vis des associations d'antibiotiques. CHABBERT a montré que cette étude n'avait d'intérêt que dans le cadre de l'activité bactéricide des antibiotiques; il a pu mettre au point une technique d'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques (15).

Cette technique, relativement simple, permet au clinicien de connaître, en 48 heures, la meilleure association antibiotique active in vitro sur le germe isolé de son malade.

Mais ces résultats, d'une précision tout aveugle, devront encore être interprétés par le thérapeute, car nous verrons qu'il existe des variations possibles entre l'activité in vitro et in vivo des antibiotiques.

Le but de notre travail est justement d'apprécier la valeur de cette méthode dans les staphylococcies. Malgré l'extraordinaire faculté du staphylocoque à s'adapter à tous les nouveaux traitements et à leur résister - ce qui, d'emblée, permet de prévoir de sérieuses difficultés thérapeutiques - nous allons voir que, dans certaines limites, l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques constitue une méthode de choix pour guider le praticien dans le choix du traitement des staphylococcies.

o
o o

Ce bref aperçu historique des traitements successifs envisagés et des notions qui découlaient de l'application de chacun d'eux, et singulièrement des antibiotiques, nous a permis de dresser en même temps le plan de notre travail.

Nous étudierons, en effet, dans une première partie, le comportement du staphylocoque vis-à-vis des antibiotiques, et ceci en trois chapitres différents :

- 1°- rappel des propriétés bactériologiques du staphylocoque et de son pouvoir pathogène;
- 2°- sensibilité et résistance du staphylocoque aux antibiotiques;
- 3°- recherche au laboratoire de l'association antibiotique de choix.

Notre deuxième partie traitera exclusivement du traitement des staphylococcies graves, et ceci en trois parties également :

- 1°- aspects cliniques des staphylococcies graves et leur retentissement sur la conduite du traitement;
- 2°- le traitement des staphylococcies graves;
- 3°- valeur de l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques dans le traitement des staphylococcies graves.

Si, dans notre travail, nous avons cherché quel était le meilleur moyen, à notre avis, de prescrire les antibiotiques, seu-

les armes vraiment efficaces que nous possédions, il n'en demeure pas moins qu'actuellement le pronostic des staphylococcies reste dans l'ensemble mauvais. Le tribut payé à la léthalite par cette maladie reste un des plus importants de la pathologie infectieuse, étant donné la fréquence actuelle des différentes formes de staphylococcies graves.

- PREMIERE PARTIE -

COMPORTEMENT DU STAPHYLOCOQUE
VIS-A-VIS DES ANTIBIOTIQUES.

- C H A P I T R E I -

RAPPEL DES PROPRIETES BACTERIOLOGIQUES DU STAPHYLOCOQUE
ET DE SON POUVOIR PATHOGENE.

Le staphylocoque est en apparence un germe le plus banal qui soit : il est en effet très répandu dans la nature, dans l'air, dans l'eau et dans le sol. L'extrême facilité avec laquelle il contamine les milieux de culture manipulés dans les laboratoires est bien une preuve de son ubiquité.

Chez l'homme, ce germe existe à l'état saprophytique sur la peau ou dans les cavités naturelles.

Pour KOURILSKY et MERCIER, la muqueuse des fosses nasales antérieure et postérieure paraît être l'habitat normal du staphylocoque (49) : c'est ainsi qu'en 1948, MERCIER, examinant 90 sujets normaux et indemnes de toute manifestation staphylococcique, trouva le staphylocoque dans les fosses nasales de 81 de ceux-ci.

D'autres auteurs ont également confirmé (94) que la muqueuse nasale était "particulièrement favorable au développement du staphylocoque pendant les premières semaines de la vie".

Toutefois, les fosses nasales ne sont pas l'unique habitat de ces germes chez l'homme. Mary BARBER a particulièrement étudié la question des porteurs de germes staphylococciques et du rôle qu'ils ont dans la dissémination de la maladie. Pendant huit mois, dans un service de maternité, elle examina systématiquement, soit les nouveau-nés bien portants, soit le personnel médical et soignant (21) : elle trouva le staphylocoque :

- 19 fois sur 35 dans des frottis conjonctivaux de nouveau-nés;
 - dans 58 à 68 % des cas dans le mucus nasal du personnel soignant;
 - dans 51 % des cas sur la peau des infirmières (envers du poignet);
- après renforcement des mesures aseptiques, ce chiffre tomba à 19 % le 3ème mois, et 10 % le 6ème mois.

Quand on étudie le staphylocoque, on est donc frappé par les modalités si différentes d'existence du germe, que l'on peut ainsi classer en trois catégories :

- les germes vivant entièrement dans le milieu extérieur;
- ceux qui sont des hôtes normaux des téguments et des muqueuses de l'homme;
- enfin les germes que l'on trouve dans les abcès, hémocultures, etc... et qui sont intimement liés à l'existence d'une staphylococcie.

Il est classique de dire que, plus un individu devient parasite d'un hôte, plus sa structure et son organisation se simplifient. Les auteurs se sont donc attelés à rechercher ce qui différenciait les staphylocoques libres dans la nature et ceux qui parasitaient ou "infectaient" d'autres individus. Ainsi a pris naissance la notion de pouvoir pathogène des staphylocoques.

On a d'abord pensé que ce pouvoir pathogène était lié à la pigmentation des colonies dans les cultures. En effet, il est classique de décrire trois types de staphylocoques, désignés par la couleur de leur pigment : staphylococcus aureus, citreus et albus. En réalité, tous les degrés de pigmentation peuvent être observés, depuis l'orange foncé jusqu'au pigment blanc; d'ailleurs, pour une souche donnée, l'élaboration du pigment dépend des conditions de culture. Aussi, tous les auteurs sont d'accord pour accorder à la pigmentation une valeur secondaire dans la détermination du pouvoir pathogène. Nous n'en voulons comme preuve que les neuf cas d'endocardites à staphylocoques blancs, cités par LEVINSON, GRIFFITH et PEARSON (55), et les deux cas analogues cités par MATTHEW (73). Ces faits indiscutables s'opposent à l'ancienne théorie affirmant que seul le staphylocoque doré était pathogène.

Le meilleur test qu'on possède du pouvoir pathogène d'une souche de staphylocoques est sans contredit la propriété pour cette souche de provoquer une infection chez l'animal inoculé : c'est ce qu'on appelle le "pouvoir pathogène expérimental". L'animal de choix est le lapin. Le staphylocoque doré est le plus pathogène pour les animaux de laboratoire; mais des souches authentiques de staphylocoque blanc peuvent être fortement pathogènes. Selon les modes d'inoculation et les doses, on obtient une toxémie ou une pyohémie.

En effet, les staphylocoques pathogènes élaborent une toxine douée de propriétés nécrosantes, léthales et hémolytiques, ce qui perm et ainsi trois titrages possibles de cette toxine. En pratique, c'est la recherche de l'hémolysine α qui est effectuée : cette hémolysine α , surtout élaborée par les staphylocoques humains, possède la propriété de lyser à 37° les globules rouges de lapin, et non les hématies humaines. Parfois, les staphylocoques humains élaborent une autre hémolysine, fabriquée d'habitude par les staphylocoques d'origine animale : cette hémolysine β lyse les globules du mouton, de l'homme et du boeuf, et est inactive sur les globules de lapin.

Signalons également que certaines souches de staphylocoques élaborent une entérotoxine responsable de troubles gastro-intestinaux chez l'homme.

Deux enzymes semblent spéciaux aux staphylocoques pathogènes : la coagulase et la fibrinolysine.

La staphycoagulase est un enzyme voisin des protéinases et qui coagule le plasma : l'étude est faite, à l'Institut Pasteur, avec du plasma de lapin oxalaté ou citraté, dilué au 1/5, qui doit être coagulé en 1/2 heure à 24 heures, à 37°, par addition d'une quantité égale de culture jeune de staphylocoques pathogènes en bouillon. Dans les mêmes conditions, une culture de staphylocoques saprophytes ne doit pas faire coaguler le plasma. Le rôle de cette coagulase dans le pouvoir pathogène est mal élucidé. PILLET en fait une étude importante (80) et conclut : "La théorie tendant à faire de la coagulase une substance protégeant les staphylocoques contre les phagocytes nous paraît répondre le mieux aux faits d'expérience."

Le deuxième enzyme, la fibrinolysine, capab le de digérer la fibrine, semble moins souvent étudié que la coagulase. Il est absent lorsque la souche pathogène élabore l'hémolysine β (PILLET).

Enfin signalons que les colonies de staphylocoques pathogènes, ensemencées sur une gélose au violet cristallisé, se colorent elles-mêmes en violet; d'autre part, ils fermentent seuls la mannite (milieu de CH APMANN); contrairement aux staphylocoques saprophytes.

L'école de Garches (KOURILSKY, MERCIER, PILLET....) est très fidèle à ces différentes épreuves, surtout à deux d'entre elles. En effet, ils affirment (80) qu'un staphylocoque est pathogène s'il est :

- coagulase positive;
- hémolysine positive (cette hémolysine étant recherchée à la fois sur gélose au sang de lapin et gélose au sang de mouton);
- On peut d'ailleurs confirmer ce pouvoir pathogène par les tests "in vivo".

Dans l'ensemble, ces conclusions nous semblent valables, surtout, il faut bien le dire, en ce qui concerne le staphylocoque doré. En effet, MATTHEW (73) rappelle qu'il a pu trouver 12 techniques possibles pour rechercher la coagulase, et qu'il se sert de la méthode de FISK (1940); dans les deux cas mortels d'endocardite à staph. albus qu'il cite, la coagulase était négative. De même, les neuf cas d'endocardites à staph. albus que rapportent LEVINSON et ses Collaborateurs (55) étaient coagulase-négative; néanmoins, ces auteurs eurent, parmi ces cas, six formes mortelles, mais dont l'évolution fut dans l'ensemble nettement plus lente (3 semaines à 10 mois) que celle des six autres cas mortels en moins de 3 semaines dus à st. aureus. Les auteurs concluent donc que le staphylocoque doré (qui, six fois sur six, était coagulase positive) semble, dans l'ensemble, plus virulent que le staphylocoque blanc, bien que la mortalité soit égale (6 malades sur 9) pour chaque catégorie du germe.

Que conclure de ces résultats contradictoires? Un fait est certain : une souche est pathogène si elle est capable de provoquer chez l'homme ou l'animal une infection (ou une toxi-infection). En dehors de cela, rien n'est certain, même pas le rôle joué dans l'infection par le staphylocoque incriminé. En effet, la "sortie" d'un germe lors d'une maladie fébrile est une chose trop classique pour insister. Le problème se complique fortement lorsque, au cours d'une infection où ont été isolés plusieurs fois des staphylocoques présentant des caractères pathogènes, on isole ensuite, d'une hémoculture, par exemple, une souche de staphylocoques dite non pathogène (cf. observation n°6).

Il est nécessaire, dans toute affection supposée due au staphylocoque, de répéter les isolements, et de vérifier qu'on a affaire chaque fois au même germe :

- soit par l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, l'ensemble de la sensibilité devant être comparable, une éventuelle résistance n'affectant qu'un (ou deux maximum) antibiotique;
- soit par l'étude sérologique des souches;
- soit enfin par la classification des souches par la méthode des phages ("phage-typing") (97).

Ces deux dernières méthodes ne peuvent évidemment être effectuées que dans des laboratoires très spécialisés.

Par la méthode des phages, Mary BARBER (1) a constaté que la grande majorité des souches isolées du nez, de la peau ou de la conjonctive de ses "sujets" appartenait au même type phagique 52 A.

En conclusion, dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de préciser, en dehors de l'expérimentation sur l'animal, le potentiel de virulence d'une souche. Cependant, dans l'ensemble, les tests de la mannite, de la coagulase, de l'hémolysine, de la fibrinolysine, et du violet cristallisé sont valables, mais non absolus, pour définir une souche pathogène de staphylocoques.

Pour fixer les idées sur la fréquence habituelle des résultats, nous citerons, par exemple, l'étude de BERTOYE (5) concernant le comportement de 36 souches isolées d'affections staphylococciques :

- 29 souches ont un pigment doré,
- 30 souches sur 32 sont coagulase positive,
- 26 souches sur 31 fermentent la mannite.

La fréquence avec laquelle on trouve sur le revêtement cutané de l'homme des staphylocoques pathogènes qui ne sont manifestement impliqués dans aucun phénomène pathologique au moment de l'examen, fait penser qu'il existe un autre facteur déclenchant le pouvoir pathogène du germe, resté jusque-là à un stade potentiel.

Nous signalerons, par exemple, le cas des méningites post-opératoires pauci-microbiennes, où un germe saprophyte des téguments peut trouver des conditions favorables à une exaltation de sa virulence (cf. p. 60) . De même un simple

fléchissement de l'état général ou une maladie intercurrente doit permettre, dans une certaine mesure, cette "offensive" des staphylocoques pathogènes.

L'importance des porteurs de germes dans la dissémination de la maladie devient ainsi considérable. Avec HAROUSSEAU (41), on peut affirmer que "environ 30 à 40 % des adultes en bonne santé sont porteurs de germes staphylococciques à potentiel pathogène sur la muqueuse antérieure des fosses nasales, et peuvent disséminer l'agent infectieux, surtout par l'intermédiaire des mains dont le revêtement cutané peut héberger également des microbes".

Ces notions sont encore plus alarmantes lorsqu'on sait que :

- sur les 81 porteurs de germes trouvés chez les 90 sujets examinés par KOURILSKY et ses collaborateurs (49), 71 avaient une souche toxigène;
- sur les 58 à 68 % de porteurs de germes parmi les médecins et le personnel soignant, Mary BARBER (1) trouva 70 à 80 % de souches pénicillino-résistantes.

Les fosses nasales principalement se comportent donc comme des "réservoirs de virus" (KOURILSKY) particulièrement fréquents et dangereux, puisqu'ils seront à l'origine de staphylococcies d'emblée pénicillino-résistantes. Ces porteurs de germes doivent donc, en période épidémique, être recherchés, et des méthodes prophylactiques être prises en conséquence.

- C h a p î t r e II -

SENSIBILITE ET RESISTANCE DU STAPHYLOCOQUE
AUX ANTIBIOTIQUES.

"L'acquisition, par les microbes, de la résistance aux antibiotiques pose l'un des problèmes les plus angoissants de la thérapeutique contemporaine. Du point de vue biologique, toutefois, elle n'est qu'un des aspects de la surprenante faculté d'adaptation de la vie aux influences nuisibles".

Cet aphorisme, écrit en Août 1952 par le Professeur Paul BORDET (9), ne cesse de se vérifier tous les jours, et ce problème intéresse au plus haut point le médecin praticien.

Avant de considérer le phénomène sous son incidence clinique, nous commencerons par résumer les notions qui sont acquises actuellement au laboratoire.

En effet, en obtenant artificiellement des germes résistants par passages successifs dans des milieux de culture contenant des doses variées d'antibiotique, les expérimentateurs dégagèrent les grandes lois, soit génétiques, soit physiologiques, auxquelles obéissaient ces phénomènes de résistance.

Deux grandes théories sont en présence pour expliquer le mécanisme d'apparition des germes résistants.

- 1°- la résistance peut se produire par mutation indépendante de l'action de l'antibiotique, suivie de sélection : cette hypothèse est étayée actuellement sur une solide expérimentation, et semble prépondérante pour un grand nombre de cas.
- 2°- la résistance peut résulter de l'existence d'un certain degré d'induction ou d'adaptation entre l'antibiotique et la bactérie; de nombreux auteurs apportent des faits expérimentaux en faveur de cette théorie qui est sans doute possible pour certains cas de résistance qui intéressent la lignée bactérienne entière.

FASQUELLE et BARBIER (33) ont pensé que le rôle inducteur, déterminant l'apparition des mutants (ou des variants) résistants, peut être attribué aux métabolites complexes mis en liberté par la lyse microbienne dans le milieu de culture où coexistent germes et antibiotiques; une dose insuffisante ("critique") d'antibiotique, aussi bien chez l'homme que dans un milieu de culture, permettrait un contact prolongé entre les germes survivants et détruits, contact favorable à l'apparition de mutants résistants, et cela d'autant mieux que l'antibiotique est donné pendant longtemps à des doses insuffisantes.

Cette résistance in vitro présente un certain nombre de caractères qui, d'après CHABBERT (14), sont les suivants :

- 1°- la rareté des résistants : par exemple un staphylocoque sur 100 millions ou 1 milliard résiste d'emblée à la streptomycine (WELSCH : 99).
- 2°- l'irréversibilité habituelle du phénomène : cette propriété est surtout vraie pour la streptomycine. Cependant, Mademoiselle MOUSSET, Madame GRUMBACH et BOYER (78) ayant accoutumé différents germes, notamment des staphylocoques, à pousser en présence de concentrations croissantes de streptomycine, ont conservé ces souches, d'une part un an à la glacière, et d'autre part en leur faisant subir six passages en un an sur la souris; la plupart des souches qui, après la première expérience, étaient devenues 1.000 fois moins sensibles environ à la streptomycine, ont perdu, un an après, la majeure partie de cette résistance acquise, qu'ils aient été entretenus in vivo ou in vitro. Chez les staphylocoques pénicillino-résistants obtenus in vitro, on note un retour très net vers la sensibilité; pour FAGUET néanmoins (32), ces souches "s'adaptent plus vite qu'elles ne perdent leur adaptation". Il semble également que les résistants à l'auréomycine, au chloramphénicol et à la terramycine puissent redevenir sensibles.
- 3°- La résistance est un caractère spécifique quant à son mécanisme. Cependant, les staphylocoques pénicillino-résistants, obtenus in vitro à partir de souches non sécrétrices de pénicillinase, peuvent occasionnellement voir leurs caractères morphologiques altérés (pigment absent ou modifié par exemple), perdre un caractère biochimique, ou voir leur virulence fortement diminuée.

- 4°- Cette résistance peut s'accompagner de phénomènes de résistance croisée, c'est-à-dire que l'acquisition d'une résistance à un antibiotique peut entraîner la résistance à un antibiotique avec lequel le germe n'a pas été en contact. Cette résistance croisée n'a pas été observée entre la pénicilline et la streptomycine, ni entre ces antibiotiques et ceux du deuxième groupe. Pour le staphylocoque, il existe une résistance croisée entre l'auréomycine et la terramycine, ce que François BESANCON explique ainsi (7) : "il faut noter que si les formules de ces antibiotiques sont inconnues, leur spectre d'absorption indique qu'ils sont voisins chimiquement; d'autre part, leur spectre d'action bactérienne est également analogue". La résistance croisée de ces deux antibiotiques avec le chloramphénicol est beaucoup plus faible (MONNIER-KAIPAINEN).
- 5° -Enfin signalons qu'un germe d'abord sensible, puis devenu résistant in vitro à un antibiotique, peut être modifié à ce point qu'il exige pour se développer la présence du produit : il est devenu "exigeant" ou "dépendant" de l'antibiotique. Ce fait a été signalé surtout pour le B.K. avec la streptomycine (ou avec la pénicilline qui peut devenir pour ce germe un véritable facteur de croissance), mais nous ne l'avons pas trouvé relaté pour le staphylocoque.

o
o o

Tels se comportent les germes devenus résistants artificiellement au laboratoire. Mais comment se présente pour le médecin cette résistance? Elle peut être décelée par le laboratoire sur la souche isolée du malade avant tout traitement, ou bien dans des cas plus rares, elle sera incriminée par le clinicien devant l'échec d'un traitement conduit avec un antibiotique pour lequel le germe était sensible au départ.

Nous parlerons tout de suite de cette résistance acquise, chez un malade donné, au cours même du traitement. Nous en avons relevé plusieurs exemples que nous citerons pour chaque antibiotique.

Il y a une grande difficulté à pouvoir affirmer qu'on a affaire à cette résistance acquise. En effet, il est nécessaire alors de vérifier l'identité absolue des deux souches

isolées avant et après traitement (cf. p. 9). Mais cette étude est aléatoire, car le malade a pu être infecté au départ par une souche pénicillino-sensible, par exemple, au sein de laquelle se trouvaient quelques colonies pénicillino-résistantes que l'on n'a pas décelées (CHAZOUILLÈRES : 19). C'est ainsi que Mary BARBER, en 1949, parmi 48 cas d'infections staphylococciques, met en évidence, par une technique délicate, dans 3 cas, des souches mixtes (pénicillino-résistantes et pénicillino-sensibles à la fois) : elle rapporte une statistique de 11 cas d'infections à souches mixtes sur 100 cas de staphylococcies.

Une autre cause possible de changement de la sensibilité avant et après traitement, est la réinfection par une souche analogue mais résistante : ceci se conçoit facilement dans le cas des staphylocoques, qui pullulent notamment sur la peau, où ils sont très souvent pénicillino-résistants surtout en milieu hospitalier. CAIRNS et SUMMERS (11), en 1950, ont bien montré le rôle de la surinfection par l'augmentation du nombre de souches pénicillino-résistantes suivant la durée de séjour à l'hôpital, pour 103 malades ayant des lésions ouvertes : pour une hospitalisation de :

- 0 à 1 jour : 25 % de souches résistantes (sur 51 cas),
- 2 à 7 jours : 52 % de souches résistantes (sur 27 cas)
- plus de 8 jours : 68 % de souches résistantes (sur 25 cas).

Il reste, en définitive, que si cette résistance acquise existe, elle est exceptionnelle. L'hypothèse que des staphylocoques pénicillino-sensibles puissent donner des mutants producteurs de pénicillinase et résistants n'a jamais été démontrée.

Nous allons voir maintenant comment se présente plus particulièrement en clinique, la résistance du staphylocoque à chaque antibiotique.

1°- Pénicillino-résistance

"les staphylocoques résistants isolés en clinique appartiennent tous au type des staphylocoques producteurs de pénicillinase". (CHABBERT : 14).

Il existe trois catégories de staphylocoques selon leur sensibilité à la pénicilline (65).

Les staphylocoques pénicillino-sensibles, dont la sensibilité est voisine de celle du St. Oxford ou Londres (soit 0,02 à 0,08 U.O./cm³), ne secrètent pas de pénicillinase. Ils réagissent le plus souvent très bien à la pénicilline qui constitue à coup sûr le traitement de choix.

Les staphylocoques pénicillino-résistants in vitro viennent d'être envisagés. Rappelons que ce sont des germes dont la morphologie est souvent altérée; qu'ils sont détruits par le sang humain total (à la différence du staphylocoque pénicillino-sensible -(SPINK)-: que la pénicillino-résistance n'a qu'un caractère temporaire en général. De plus, ils ne produisent pas de pénicillinase, et ont perdu presque complètement leur pouvoir pathogène - CHAZOUILLERES conclut (19) : "ces germes pénicillino-résistants in vitro, ayant les caractères qui viennent d'être décrits, n'ont jamais été rencontrés en clinique humaine".

Il reste à envisager la troisième catégorie, qui à notre sens, est la plus importante, car elle seule pose des problèmes thérapeutiques difficiles.

En effet, les staphylocoques producteurs de pénicillinase forment un groupe cohérent de germes dont la fréquence tend à augmenter. C'est ainsi que SHERRIS et FLOREY (87), examinant en 1951 la sensibilité de 145 souches de staphylocoques reçus dans leur laboratoire, trouvent des souches résistantes dans 90 cas et précisent que "toutes ces souches pénicillino-résistantes isolées chez l'homme, le sont par production de pénicillinase".

La pénicillinase fut obtenue dès 1940 par ABRAHAM et CHAIN à partir d'une culture d'E. COLI. Mais d'autres bactéries peuvent également sécréter cette substance, et particulièrement le B. Subtilis et le Staphylocoque. Cette pénicillinase est un enzyme d'origine bactérienne ayant la propriété d'inhiber la pénicilline, et dont KIRBY décrivit une technique d'extraction et de dosage de l'activité.

Les staphylocoques producteurs de pénicillinase ont les mêmes caractères morphologiques et biochimiques que les staphylocoques sensibles. Certaines souches produisant peu de pénicillinase s'opposent moins que d'autres à l'action de la pénicilline.

Reprenant les expériences de LURIA et BARBER, CHABBERT et SUREAU ont montré (16) que, ensemencés en petit nombre dans le milieu de culture servant à l'étude des taux de sensibilité, ces

germes se montrent sensibles à la pénicilline à des taux voisins de celui du staphylocoque Oxford. A mesure que l'on augmente l'inoculum, les germes produisent des quantités croissantes de pénicillinase et leur résistance croît brutalement, d'une façon variable d'ailleurs suivant les souches; elle peut atteindre des centaines d'unités. Cependant, certains staphylocoques producteurs de pénicillinase sont nettement résistants, même avec un inoculum faible (1.000 germes par exemple). Au contraire, les souches sensibles ou résistantes à la pénicilline, mais non productrices de pénicillinase, sont stables, leur sensibilité ne variant pas en fonction de l'inoculum.

La sécrétion de pénicillinase par une souche donnée n'est pas une propriété immuable; c'est ainsi que LONG, dans son laboratoire de Baltimore (travaux cités par MONNIER : 77), a pu montrer que lorsqu'une souche de staphylocoques originellement résistante à la pénicilline devient in vitro résistante à l'auro-mycine, elle perd la propriété de produire de la pénicillinase et devient ainsi plus sensible à la pénicilline.

Au laboratoire, on peut distinguer les staphylocoques producteurs de pénicillinase de la manière suivante :

- 1°- Une première culture par la méthode des disques en gélose permet de détecter les souches de staphylocoques pénicillino-résistantes; toutes les souches résistantes à plus de 0,10 unité par centimètre cube sont isolées et leur sensibilité précisée par la méthode des dilutions.

Dans certains cas, ainsi que l'a montré WATERWORTH (98); l'étude sur disques en gélose de l'allure de la croissance du staphylocoque en bordure de la zone d'inhibition, permet de déceler la production de pénicillinase; le développement de souches qui ne produisent pas de pénicillinase s'accompagne de l'apparition d'une zone étroite dans laquelle les colonies deviennent de plus en plus petites en approchant de la zone d'inhibition totale; tandis que chez les staphylocoques producteurs de pénicillinase, certaines atteignent leur taille maxima en bordure des zones d'inhibition.

- 2°- Le titrage de la sensibilité est pratiqué par la méthode des dilutions en milieu liquide en présence de glucose et de P.S.P. sous un volume de 1 cm³. La gamme des concentrations de pénicilline s'étale de 0,01 à 100 unités par centimètre cube.

Les inoculums sont prévus à des concentrations variables : 10^5 , 10^6 , 10^7 germes par centimètre cube.

La recherche proprement dite de la pénicillinase peut se faire par deux méthodes différentes :

- 1°- Soit en utilisant la technique de HARLEY; on mélange à parties égales une culture de germes à étudier et une solution de pénicilline titrant 4 unités par centimètre cube; la destruction de la pénicilline est ensuite évaluée par la méthode des cylindres de HEATLEY; cette technique est très sensible; cependant elle ne permet pas de chiffrer la production de pénicillinase.
- 2 - Soit par la technique de CHABBERT et SUREAU (16) ou "technique de la strie" : on ensemence la souche à étudier en stries sur boîtes de Pétri. Après séjour de trois jours à 37° , la culture est détruite par des vapeurs de chloroforme. On dispose perpendiculairement une source de pénicilline sous forme d'une bande de papier buvard imprégné d'une solution titrant 100 U.O./cm³. On ensemence enfin toute la surface avec un disque de papier filtre imbibé d'une culture de staphylocoque Oxford. Après 24 heures d'étuve, la destruction de la pénicilline s'inscrit sous forme d'une courbe.

Comment le médecin, qui trouvera une souche productrice de pénicillinase chez son malade, devra-t-il interpréter la sensibilité de ce germe à la pénicilline? Le problème est très délicat et doit être envisagé sous l'angle clinique. En effet, "il est impossible de préciser le taux de sensibilité des germes producteurs de pénicillinase, car on ne connaît pas de méthode qui permette de chiffrer la concentration des germes in vivo (sauf dans le sang, pendant une décharge bactériémique). Dans les infections staphylococciques localisées déterminées par des souches productrices de pénicillinase, on peut admettre que ces souches se comportent comme des souches pénicillino-résistantes. En effet, la concentration en germes dans ces lésions localisées est probablement très importante et comparable à celle de l'inoculum fort réalisé in vitro" (19).

2°- Résistance à la streptomycine

Chez les germes aérobies, dont le staphylocoque, la résistance acquise à la streptomycine est un fait fréquent qui offre un caractère brutal. "La souche sensible primitive est remplacée par une souche identique fortement résistante sans que l'on saisisse les stades intermédiaires". (14)

WELSCH explique ce fait de la manière suivante (99) :

"Les mutants résistants à la streptomycine, qui apparaissent toujours dans les populations staphylococciques normales mais ne peuvent s'y multiplier (à cause de la "compétition" existant entre eux et le reste de la population bactérienne); se développent, au contraire, lorsque les milieux de culture contiennent de la streptomycine, même en faible concentration". L'auteur insiste donc sur la nécessité de ne pas attribuer à tort le caractère résistant à une culture qui ne contenait que quelques mutants résistants alors que l'ensemble de la culture était sensible; c'est une cause d'erreur fréquente des techniques de dilution en milieux liquides.

La résistance à la streptomycine paraît, non obligatoirement, mais fréquemment, associée à la pénicillino-résistance (85, 91).

3°- Résistance aux autres antibiotiques.

Dans les statistiques de SPINK (91); les 104 souches testées sont sensibles à l'auréomycine, sauf une, sensible seulement à 62,5 γ /cc; cette résistance étant secondaire au traitement. Cette résistance acquise semble relativement fréquente : nous avons cité le cas rapporté par LEVINSON (55), d'une endocardite à staphylocoque doré, dont le germe, résistant à la pénicilline (plus de 180 U.O./cm³) était sensible à l'auréomycine (5 γ /cm³) : avec un traitement comprenant l'injection intraveineuse de 1 gr. d'auréomycine toutes les six heures, la sensibilité du germe passa en 10 jours de 5 à 40 γ /cm³.

Au contraire la résistance du staphylocoque au chloramphénicol, après traitement, nous semble très rare, et c'est peut-être là l'intérêt majeur de cet antibiotique, bien que dans l'ensemble le staphylocoque soit légèrement plus résistant au chloramphénicol qu'à l'auréomycine ou la terramycine. Le mécanisme de la résistance au chloramphénicol a été étudié par LEADS et ses collaborateurs (cités par BESANCON : 7); la résistance augmenterait par paliers, 1 à 8 paliers séparés par des intervalles imprévisibles; la sélection par l'antibiotique des souches sensibles laisse en compétition les seuls germes résistants; c'est le mutant le plus résistant qui sera finalement produit; et cela d'autant plus facilement que l'antibiotique sera employé à doses lentement progressives.

Les souches résistantes à la terracycline sont assez fréquentes et semblent être aussi souvent résistantes à l'auro-mycine, soit par action directe, soit par résistance croisée. Néanmoins on préférera souvent cet antibiotique à l'auro-mycine, car il est beaucoup mieux toléré. La terracycline modifie profondément la flore microbienne intestinale (14), et fait apparaître très fréquemment des staphylocoques pathogènes et résistants; l'entéro-toxine de ces germes peut être à l'origine de syndromes graves, de types cholériformes, comme l'a signalé JANBON (43).

La sensibilité générale à l'érythromycine des souches de staphylocoques que CHABBERT a pu tester, se situent actuellement toutes entre 0,10 et 0,20 γ /cm³. Mais nous dirons plus loin (cf. p. 51) que le staphylocoque peut développer une résistance à cet antibiotique en quelques jours.

Tels sont les aspects sous lesquels peut se présenter la résistance acquise en clinique : dans bien des cas d'ailleurs on ne pourra être affirmatif sur l'identité des deux souches.

Mais la résistance se présente encore pour le clinicien suivant un autre aspect qui concerne l'évolution de l'espèce microbienne vers la résistance.

o

o . . o

En effet, si l'observation de la résistance acquise chez un même malade est un phénomène difficile à observer (en dehors de la tuberculose), au contraire, il est facile de faire l'étude statistique de la sensibilité des germes d'une même espèce, isolés chez l'homme, à un moment déterminé, et d'étudier l'évolution de cette sensibilité.

D'une manière générale et quels que soient le germe et l'antibiotique en cause, si l'on bâtit une courbe en portant en abscisses les valeurs des taux inhibiteurs de l'antibiotique et en ordonnées le pourcentage de souches sensibles à chacune de ces valeurs, on obtient une très classique courbe "en cloche". Il n'existe pas de souches sensibles ou résistantes en valeur absolue, et le partage se fait en se basant sur le taux d'antibiotique habituellement obtenu dans le sérum du malade avec les doses habituelles (par exemple 0,15 U.O./cm³ pour la pénicilline). Quand la majorité des souches d'une espèce donnée inscrit une courbe au dessous de ce taux, l'espèce est dite sensible; et inversement, si le maximum de la courbe de sensibilité se trouve dans la zone de résistance, au dessus du

taux thérapeutique. Mais, il est deux cas intermédiaires, ceux où la courbe se répartit de part et d'autre du taux thérapeutique (souches à sensibilité limite), et ceux où la courbe présente deux maximum, un dans la zone sensible et l'autre dans la zone résistante : il est évident que, dans ces deux cas, l'antibiotique ne pourra être prescrit sans un test préalable de sensibilité.

En 1949, René MARTIN, CHABBERT et SUREAU (64) précisaient l'aspect de la courbe de sensibilité du staphylocoque à la pénicilline : "cette courbe ne s'inscrit pas entièrement dans la zone de sensibilité, elle est plus étalée; le sommet répondant à 0,10 unités, groupe 41 % des souches; environ 10 % des souches ne sont pas sensibles à 0,20 unités et sont relativement résistantes".

Cette résistance d'un certain pourcentage de staphylocoques était d'ailleurs connue depuis longtemps. C'est ainsi que SPINK (91) rappelle que, dès 1944, au tout début de la pénicilline, et parmi 68 malades qui n'avaient jamais reçu cet antibiotique, il isola dans 8 cas (soit 12 %) une souche de staphylocoques coagulase-positive, spontanément pénicillino-résistante.

Mais cette sensibilité originelle d'un germe à un antibiotique n'est pas une chose immuable, et après quelques années d'un usage intensif de l'antibiotique, si l'on recommence à étudier la répartition des sensibilités de 100 souches, provenant de malades divers, on voit se produire une évolution vers la résistance. CHABBERT (14) distingue ainsi trois cas "suivant l'allure et la place de la courbe de répartition primitive de sensibilité, et suivant les possibilités de résistance acquise :

- 1°- Pour une espèce qui au départ était entièrement dans la zone sensible, si les cas de résistance acquise ont été nuls ou exceptionnels, la répartition n'a pas lieu de changer et l'espèce sera toujours aussi sensible (cas des gonocoques, méningocoques, pneumocoques pour la pénicilline, et cas des salmonella pour la chloramphénicol par exemple). Mais si par contre, il y a des cas nombreux de résistance acquise chez certains malades, l'on isolera, à côté d'un certain nombre de souches restées sensibles, des souches présentant une haute résistance (cas de nombreux bacilles Gram-négatif pour la streptomycine par exemple).

- 2°- Pour les espèces dont la courbe s'étale de part et d'autre du taux thérapeutique, il se fera une sélection progressive des souches les moins sensibles; et un plus grand nombre de souches tendra progressivement à échapper au traitement. Ce phénomène est en général assez lent à se produire et peut être stoppé par des traitements mieux conduits ou par des associations d'antibiotiques.
- 3°- Dans les espèces qui possèdent d'emblée un certain pourcentage de souches hautement résistantes, la sélection de ces souches sous l'influence de l'antibiothérapie se produit d'une façon progressive et constante. La résistance primitive de ces souches peut être naturelle sans s'accompagner d'une propriété particulière vis-à-vis de l'antibiotique; ou au contraire elle peut provenir de la sécrétion d'un enzyme capable de détruire l'antibiotique, comme chez les staphylocoques producteurs de pénicillinase".

Tous ces phénomènes peuvent se combiner lorsqu'il s'agit **des staphylocoques, surtout en ce qui concerne la résistance à la pénicilline**. En effet, nous avons dit que, avant 1945, on trouvait déjà environ 10 % de staphylocoques résistant spontanément par production de pénicillinase. En fait, il s'agit donc de considérer non plus l'évolution des staphylocoques dans leur ensemble, mais de les étudier suivant qu'ils produisent ou non de la pénicillinase.

Les staphylocoques non producteurs de pénicillinase sont des germes très sensibles à la pénicilline : le fait important à signaler est que, si leur nombre a diminué comparativement au nombre des producteurs de pénicillinase, leur sensibilité à la pénicilline semble ne s'être pas modifiée. C'est ainsi que SHERRIS et FLOREY (87) ont trouvé en février 1951, 55 souches pénicillino-sensibles sur 145 tests effectués : la sensibilité à la pénicilline de ces souches était :

- 0,005 U.O./cm ³	pour	4 souches;
- 0,01	" "	7 "
- 0,02	" "	33 "
- 0,04	" "	10 "
- 0,08	" "	1 "

La répartition de ces souches sur la courbe de sensibilité a donc bien encore la forme caractéristique "en cloche", avec un tracé assez aigu : l'ensemble de ces souches reste très

sensible à la pénicilline : c'est d'ailleurs ce qui explique leur disparition progressive, surtout parmi les malades d'hôpitaux, où l'apport de souches résistantes et la fréquence de la contagion a fait augmenter régulièrement le nombre de souches productrices de pénicillinase.

C'est ainsi que CHAZOUILLERES énumère dans sa thèse (19) les statistiques de nombreux auteurs concernant les staphylocoques pénicillino-résistants intervenant dans les infections hospitalières; nous en avons tiré les moyennes suivantes :

- de 1940 à 1945 :	7 à 8 %
- en 1945 :	21 %
- en 1946 :	26 %
- en 1947 :	33 %
- en 1948 :	36 %
- en 1949 :	60 %
- en 1950 :	62 %

alors qu'en 1950 parmi les malades de ville la pénicillino-résistance était de 15 à 20 %.

Ces dernières années 1951-1952; ces pourcentages sont passés à 55 % pour les malades de ville et 75 à 80 % pour les malades d'hôpitaux (CHABBERT).

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que, dans la majorité des cas, tous les staphylocoques pénicillino-résistants isolés en clinique humaine sont producteurs de pénicillinase.

Pour ROMANSKY (84) la pénicillino-résistance des staphylocoques blancs coagulase positive serait trois fois moindre (11 % entre 1943 et 1947) que celle des staphylocoques dorés coagulase positive (30 %) : mais l'augmentation de la résistance de ces deux types est parallèle (21 % et 58 % en 1949).

Cette évolution vers la résistance, si nette avec la pénicilline, est-elle susceptible de se produire avec les autres antibiotiques?

Nous savons de longue date que l'ensemble des souches de staphylocoques est résistant aux sulfamides : parmi les souches recueillies dans les hôpitaux en 1949-1950, CHAZOUILLERES ne cite que 13,2 % de souches sensibles. De plus la résistance

aux sulfamides peut s'acquérir pendant le traitement même du malade par un sulfamide; ce qui entraîne souvent une résistance croisée à l'ensemble des autres sulfamides (VIVINO et SPINK - 1939).

La résistance à la streptomycine qui était presque nulle au départ, existe actuellement dans des proportions relativement importantes :

- en 1949, Mary BARBER (1) n'a pas trouvé de résistance sur 44 souches isolées de processus infectieux.
- ROUNTREE (85) par contre, en 1951, trouve 14 % de résistants chez les malades hospitalisés pour seulement 1 % chez les malades de ville.
- SPINK (91) cite 20 souches résistant à plus de 62,5 γ /cm³ sur 104 souches testées (soit 19,2 %).
- ROMANSKY (84) qui n'a pas trouvé de résistance à la streptomycine entre 1943 et 1947, trouve, en 1949, 8 % de staphylocoques dorés coagulase-positifs, et 3,6 % de staphylocoques blancs coagulase positive résistants à cet antibiotique.

On est donc actuellement, en présence de 10 à 20 % de souches résistantes à la streptomycine; d'ailleurs cette évolution pourrait être comparée à celle due à la pénicilline, à part sa rapidité moindre. En effet, SUREAU et ses collaborateurs réussirent à mettre en évidence un enzyme inhibiteur qu'ils appelèrent "streptomycinase" (92). Cet enzyme ne semble pas avoir été toutefois isolé des staphylocoques résistants à la streptomycine.

Les premiers cas de résistance au groupe auréomycine-terramycine et chloramphénicol ont été également publiés. En 1949-1950, CHAZOUILLERES (19) établit ce pourcentage de résistance de la façon suivante :

- auréomycine : 0 à 24 % (avec une tendance nette à l'augmentation.
- terramycine : 10 à 20 %
- chloramphénicol : 0 à 3 % (si cet antibiotique à concentration égale est l'antibiotique le moins actif des trois, il est par contre actif sur pratiquement toutes les souches).

Nous sommes donc en présence d'un phénomène général d'accroissement de la résistance naturelle des staphylocoques aux antibiotiques. Il est intéressant toutefois de savoir comment se répartit cette résistance de chaque souche vis-à-vis des cinq antibiotiques courants.

Nous citerons pour cela les chiffres publiés récemment par René MARTIN et CHABBERT (70) concernant 39 souches de staphylocoques étudiés au laboratoire de l'hôpital Pasteur, et qu'on peut répartir ainsi :

- 20 % de staphylocoques sensibles à tous les antibiotiques.
- 18 % de staphylocoques résistant à la pénicilline et sensibles aux autres antibiotiques.
- 12 % de staphylocoques résistant à la pénicilline et à la streptomycine, et sensibles aux trois autres antibiotiques.
- 20 % de staphylocoques sensibles seulement au chloramphénicol.
- 23 % de staphylocoques résistant aux cinq antibiotiques.
- 7 % de staphylocoques ayant des résistances diverses.

On peut être frappé par la fréquence des 4ème et 5ème types, concernant les germes résistant à tous les antibiotiques ou sensibles seulement au chloramphénicol. L'existence de ces dernières souches a d'ailleurs été confirmée par GOULET et TATE (23) et par GARRERE et ROUX (12).

Pour CHABBERT (17); "il est probable que ces deux types nouveaux de résistants sont susceptibles de prendre naissance par résistance croisée dans le milieu intestinal des malades traités par voie buccale par ces antibiotiques".

Il est certain que cette évolution pose un problème difficile à résoudre dans certains cas, surtout si les staphylocoques sont capables, comme dans le cas de l'érythromycine, d'acquérir très rapidement une résistance aux nouveaux antibiotiques qu'on leur opposera.

- C h â p î t r e I I I -

RECHERCHE AU LABORATOIRE DE L'ASSOCIATION

ANTIBIOTIQUE DE CHOIX.

Dans le chapitre précédent, nous avons vu avec quelle facilité le staphylocoque oppose aux antibiotiques une résistance souvent rapide.

Il n'est donc plus question d'un traitement standard de la maladie. La sensibilité de chaque souche microbienne doit être étudiée vis-à-vis des divers antibiotiques et de leurs associations. Si cette étude, faite "in vitro", ne correspond pas toujours à ce qui se passe réellement chez le malade, elle aura du moins le mérite d'orienter la thérapeutique, et d'éviter cette "antibiothérapie de hasard" qui, si elle n'est pas toujours nuisible au malade, est bien souvent inutile.

Nous allons rappeler brièvement les différents moyens d'étude de cette sensibilité aux antibiotiques.

I - TESTS DE SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ISOLES.

La définition que l'on donna d'abord des antibiotiques, comme auparavant des sulfamides, était que ces agents agissaient en empêchant la croissance bactérienne, c'est-à-dire qu'ils étaient "bactériostatiques". De façon plus précise, on dit qu'il y a bactériostase lorsque le nombre de germes d'une culture additionnée d'un antibiotique est, à un temps donné, inférieur à celui d'une culture témoin (sans antibiotique), mais néanmoins supérieur à l'inoculum. L'appréciation de la bactériostase est faite par lecture photométrique des opacités.

Cette définition de la bactériostase s'applique à une étude faite par la méthode dite des dilutions en milieu liquide, laquelle donne des résultats précis, mais demande un travail long et délicat, et ne peut en général être réalisée dans un laboratoire clinique.

Au contraire, les différentes techniques dites de diffusion en gélose (méthode du canal de FLEMING, méthode des cylindres de HEATLEY, méthode des "cups" de GARROD et SUREAU, et

plus récemment, méthode des disques) sont des techniques plus simples, à la portée de tout le laboratoire clinique. Elles reposent toutes sur un principe identique : sur une plaque de gélose ensemencée de façon homogène avec la souche à tester, on dispose les différents antibiotiques étudiés en des "points" d'où ils diffusent dans la gélose. Il se forme ainsi, autour de chaque source d'antibiotique, une surface d'inhibition circulaire, dont le diamètre est d'autant plus grand que la souche testée est plus sensible à l'antibiotique. L'étude doit être faite comparativement avec une souche témoin, souche dont la sensibilité a été soigneusement établie et est peu variable dans le temps : CHABBERT, qui a particulièrement étudié "la technique des disques", emploie comme germe-test, à l'Institut Pasteur, une culture de staphylocoques-souche Londres.

Ces techniques d'étude de l'action bactériostatique des antibiotiques, et singulièrement la méthode des disques, ont été étudiées dans de nombreuses publications : nous citerons par exemple la thèse de VIETTE (96) où la méthode et ses limites d'application sont bien étudiées. C'est ainsi qu'il précise que "les résultats fournis par ces méthodes sont exacts à condition :

- 1°- d'employer des dilutions d'antibiotiques dosées avec précision : c'est dire l'intérêt des disques de papier imprégnés de quantités rigoureusement fixes de produit.
- 2°- de se servir d'un inoculum dont le nombre de germes est fixé une fois pour toutes dans des limites assez précises : on s'emploiera, par exemple, à obtenir des colonies isolées en diluant une öse de platine de 1 m/m. de diamètre d'une culture de 24 heures en bouillon, dans 10 cm³ d'eau stérile : après agitation soigneuse, une goutte de cette dilution est prélevée et ensemencée.
- 3°- de faire la lecture de 18 à 24 heures après l'ensemencement".

Ces conditions précises d'emploi de la technique ont permis de donner aux cliniciens des résultats valables, et surtout comparables, dans l'ensemble, d'un laboratoire à l'autre.

En 1949, René MARTIN et ses Collaborateurs (64) insistaient sur l'intérêt clinique de cette méthode, notamment pour déceler une résistance acquise au cours du traitement. Dès l'année suivante, les mêmes Auteurs (66) affirmaient que, devant la multiplication des antibiotiques, tant fungiques que de synthèse, un choix s'imposait et que ces méthodes donnaient des indications suffisamment précises pour déterminer, pour chaque malade, "l'antibiotique de choix".

De nombreuses publications sont venues renforcer cette notion d'antibiotique de choix (cf. par exemple : 51), notamment dans les septicémies à staphylocoques (76).

Toutefois, si les résultats de cette étude "in vitro" ont une précision satisfaisante, il a été reconnu de bonne heure que ces antibiogrammes, qui ne rendent compte que du pouvoir bactériostatique des antibiotiques, sont loin de toujours donner des résultats concordants avec la clinique, surtout peut-être dans les staphylococcies.

D'autre part, l'augmentation progressive des cas de résistance acquise aux antibiotiques avait conduit le clinicien à employer couramment des associations de ces médicaments. C'est alors que, de plus en plus, se précisa l'insuffisance de ces méthodes basées sur la bactériostase, car l'étude de l'action des associations d'antibiotiques par cette méthode, pour intéressante qu'elle soit, donne peu de renseignements applicables à la majorité des cas cliniques. Nous allons le rappeler rapidement.

II - ETUDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES.

On peut classer les méthodes permettant d'étudier l'action bactériostatique des associations antibiotiques en deux catégories.

La méthode de diffusion en gélose fut, dès son apparition, utilisée pour étudier les associations. Des essais ont été faits par BENHAMOU et SORREL, en comparant les zones d'inhibition obtenues avec des disques imprégnés de concentrations fixes d'antibiotiques isolés et associés sur le même disque de papier (3). Mais PEYRE et VELU (96) ont montré que l'on ne peut espérer avoir une modification du diamètre de la zone d'inhibition avec l'association que dans les cas où le germe testé donne le même diamètre avec chacun des deux antibiotiques isolés; ces cas sont très rarement réalisés à cause des différences de

vitesse de diffusion dans la gélose des divers antibiotiques.

Cette technique particulièrement simple, n'est donc pas utilisable dans la majorité des cas.

Les méthodes de dilutions en milieu liquide sont au contraire beaucoup plus précises. On peut suivre photométriquement la courbe de croissance du germe en présence d'antibiotiques, seuls ou associés, dans un petit nombre de tubes. On peut également comparer, au bout de 24 heures, les points inhibiteurs limites sur des gammes classiques de dilution (3).

C'est par cette technique avec une gamme de dilutions simplifiée, que GRENIER et ses collaborateurs (38, 58) étudièrent les cas de synergie qu'ils constatèrent en traitant leurs malades.

De même, par une méthode identique, ROMANSKY et ses collaborateurs (84) ont trouvé que les staphylocoques dorés étaient sensibles à la synergie des associations :

- auréomycine-chloramphénicol dans 57 % des cas;
- chloramphénicol-pénicilline dans 75 % des cas;
- pénicilline-streptomycine dans 71 % des cas.

Ces méthodes sont venues confirmer les résultats trouvés par des techniques de laboratoire plus compliquées mais plus précises. CHABBERT résume ainsi les résultats qu'il a observés (15) : "nous n'avons jamais obtenu d'action antagoniste ou seulement indifférente des diverses associations : l'effet minimum obtenu est un effet d'addition : le plus souvent il y a potentialisation. Mais il existe de très grandes différences entre les souches et le phénomène varie beaucoup suivant l'inoculum, le temps d'observation, et le point inhibiteur choisi (inhibition partielle ou inhibition totale).

En raison de tous ces faits, les techniques d'étude des associations antibiotiques utilisant seulement l'observation des effets bactériostiques, si elles ont un intérêt théorique certain, semblent peu susceptibles d'apporter des renseignements sur la meilleure association en clinique".

C'est qu'en effet, et plus particulièrement lorsque les défenses naturelles de l'organisme sont inhibées, l'efficacité

des antibiotiques vis-à-vis d'un germe semble liée à leur pouvoir bactéricide (René MARTIN : 69).

III - INTERET DE L'ETUDE DU POUVOIR BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS.

A la suite des travaux de BIGGER, SPICER, JAWETZ et GUNNISON, on s'est de plus en plus attaché à la recherche du pouvoir bactéricide des antibiotiques, puisque, en définitive et dans bien des cas, les cliniciens constataient qu'ils ne pouvaient guérir leurs malades, à moins de parvenir à "stériliser" complètement leur organisme.

Rappelons qu'il y a action bactéricide lorsque le nombre de germes d'une culture additionnée d'antibiotique est, à un temps donné, inférieur au nombre de germes ensemencés. Cette action peut être totale ou simplement partielle ; on a alors affaire à des "survivants", germes qui échappent à l'action bactéricide de l'antibiotique au moment de l'observation. Ces "survivants", repiqués, présentent néanmoins la même sensibilité que la souche originelle. On étudie les survivants par la technique classique de numération sur plaque de gélose. On exprime les résultats, soit en donnant le chiffre absolu des survivants, soit en établissant leur pourcentage par rapport à l'inoculum.

L'intérêt de l'étude du pouvoir bactéricide d'un antibiotique isolé sur un germe n'est pas apparu de prime abord. En effet, dans la grande majorité des cas, l'action bactériostatique et l'action bactéricide d'un antibiotique sur un germe sont assez parallèles.

Mais il en est tout autrement lorsqu'il s'agit d'étudier l'action commune de deux antibiotiques (ou plus) sur un germe. Nous avons vu en effet le peu de renseignements pratiques que l'on pouvait tirer de l'étude de l'action bactériostatique des associations.

Au contraire, l'étude du pouvoir bactéricide des associations donna lieu à des travaux nombreux, tant au laboratoire (NICHOLS, SPICER et BLITZ, LANKFORD et LACY, etc...) qu'en expérimentation clinique (HUNTER, ROBBINS et THOMPSETT, CATES, CHRISTIE et GARROD, FORBES, etc...)

Mais, c'est surtout JAWETZ, GUNNISON et leurs collaborateurs qui, en Amérique, étudièrent cette importante question (45, 46, 47).

Ces auteurs n'ont étudié en général qu'un très petit nombre de concentrations (le plus souvent une seule) de deux antibiotiques isolés et associés, et ils ont observé le nombre de survivants pendant un temps assez long (pouvant aller jusqu'à 28 jours).

CHABBERT a repris l'ensemble des études des auteurs américains, avec une technique plus sensible (15) : il réalise des gammes étendues de deux antibiotiques de façon que les concentrations encadrent largement le point inhibiteur limite. Ces deux antibiotiques sont associés suivant un dispositif en carré grâce auquel chaque concentration d'un antibiotique se trouve associée avec chacune des concentrations de la gamme de l'autre antibiotique, et réciproquement.

Par cette technique d'étude générale des associations, CHABBERT a pu confirmer l'ensemble des conclusions des auteurs américains, quoique avec restrictions importantes que nous rappellerons plus loin.

Mais, toutes ces techniques, longues et délicates, visent avant tout à préciser les associations de choix entre deux antibiotiques. Elles nécessitent la préparation de gammes étendues de ces deux antibiotiques; puis, dans chaque tube, le nombre de survivants est compté par la méthode classique de numération sur plaque de gélose. Ces techniques nécessitent des journées entières de travail, et sont incapables de fournir rapidement des indications susceptibles d'être utilisées par le praticien.

Il était donc nécessaire, aux fins de l'utilisation clinique courante, qu'une technique simplifiée soit mise au point, particulièrement en ce qui concerne le dénombrement des survivants, puisque c'est là la principale difficulté de la méthode.

Au début, utilisant une technique de transferts par la cellophane, technique dérivée de celles proposées par GRATIA (37), CHABBERT a cherché à obtenir une croissance secondaire des survivants dans les zones d'inhibition obser-

vées dans les méthodes de diffusion en gélose avec les bandettes de papier chargées d'un ou de deux antibiotiques. Mais les images obtenues, quoique très intéressantes, ne sont pas parallèles aux résultats donnés par les techniques réalisées en milieu liquide; de plus, la méthode, minutieuse et assez compliquée ne peut, elle non plus, être employée dans la pratique courante.

Ainsi, les techniques proposées sont-elles réalisées en milieu liquide - Nous en citerons deux : la technique américaine de RANTZ et RANDALL, et celle de CHABBERT.

La technique américaine de RANTZ a été publiée en décembre 1952 (81 bis). Son intérêt, en ce qui nous concerne, est qu'elle a été mise au point spécialement pour l'étude du staphylocoque doré. Les auteurs, dans un premier temps, étudient la sensibilité à chaque antibiotique, et ceci afin de déterminer la concentration à utiliser dans le test d'association : cette concentration correspond environ à la moitié de la dose bactéricide totale nécessaire pour les souches sensibles, et parfois beaucoup moins pour les souches nettement résistantes.

Ayant déterminé la concentration (nettement sous inhibitrice) que l'on emploiera pour chaque antibiotique, ceux-ci sont étudiés, soit seuls, soit associés deux à deux dans toutes les combinaisons possibles. Après 24, puis 48 heures d'étuve, chaque tube est repiqué avec une ose de 8 m.m. de diamètre sur une plaque de gélose : l'abondance de la culture donne alors le pourcentage de survivants après étalonnage photométrique préalable du système. Les résultats sont donc utilisables rapidement, en général dès le troisième jour.

La technique de CHABBERT a été mise au point au laboratoire de l'hôpital Pasteur, à peu près simultanément, en 1952. Le principe de cette technique (15) consiste à préparer, sur dix tubes, toutes les combinaisons possibles des quatre principaux antibiotiques, (les résultats obtenus avec l'auréomycine et la terramycine étant semblables pour un très grand nombre de souches, l'action d'un seul de ces antibiotiques a donc été étudiée). Ces antibiotiques sont combinés deux à deux, à des dilutions correspondant aux concentrations sanguines moyennes (dilutions qui, à l'occasion, peuvent être modifiées et adaptées à tel ou tel cas particulier : germe moins sensible, traitement massif, etc... soit :

- 10 unités de pénicilline par cm³
- 10 de streptomycine par cm³
- 15 de chloramphénicol par cm³
- 5 de terramycine par cm³

Quatre des tubes ne comportent qu'un seul antibiotique. Après ensemencement et séjour de 16 à 19 heures à l'étuve, on dénombre, sur gélose en boîte de Pétri, les survivants de chaque tube en les comparant à l'inoculum; celui-ci est ensemencé pur, puis au 1/10, au 1/100, et au 1/1000, sur les quatre quadrants d'une boîte de Pétri. on interprète les résultats après 24 heures d'étuve.

Chaque quadrant, où se sont développés les survivants, est comparé, du point de vue de la densité des colonies, au secteur correspondant de l'inoculum. Si la densité des colonies est égale à celle obtenue avec :

Inoculum ensémené pur, il y a 100 % de survivants.
Inoculum dilué au 1/10, il y a 10 % de survivants.
Inoculum dilué au 1/100, il y a 1 % de survivants.
Inoculum dilué au 1/1000, il y a 0,1 % de survivants.

S'il n'y a pas de colonies, il y a 0,01 % de survivants.

Cette méthode de CHABBERT constitue donc une méthode simplifiée mais suffisamment précise, grâce à laquelle on est à même, en 48 heures, de connaître le pouvoir bactéricide des antibiotiques sur un germe, et d'avoir un aperçu précis sur l'"association antibiotique de choix" à prescrire.

C'est cette technique qui a été utilisée pour étudier le germe responsable des quatorze staphylococcies dont nous rapportons plus loin les observations.

Pour terminer, il nous reste à résumer les résultats qu'ont obtenus les différents auteurs par l'application des méthodes d'étude du pouvoir bactéricide des associations.

L'action de ces associations d'antibiotiques sur un germe peut se ramener à trois éventualités : indifférence, antagonisme, synergie.

Il y a indifférence lorsque le pourcentage des survivants est le même pour une association que pour les antibiotiques isolés qui la composent.

Antagonisme, lorsque le pourcentage est ^{sup}inférieur à celui obtenu avec l'antibiotique isolé le plus actif.

Synergie, lorsque le pourcentage est ^{inf}supérieur à celui obtenu avec l'antibiotique isolé le plus actif.

JAWETZ et GUNNISON ont fait en 1950-1951 une étude systématique des actions synergiques et antagonistes des antibiotiques associés. De cette étude, il ressort :

- 1°- une synergie pénicilline-streptomycine sur un certain nombre de germes, particulièrement sur les streptocoques.
- 2°- un antagonisme de la pénicilline vis-à-vis du chloramphénicol, de l'auréomycine et de la terramycine.
- 3°- un antagonisme dans certaines conditions, de la streptomycine vis-à-vis du chloramphénicol, de l'auréomycine et de la terramycine.

Ces études avaient conduit les auteurs à diviser les antibiotiques en deux catégories :

- le groupe I (pénicilline; streptomycine; bacitracine); à action bactéricide prédominante;
- le groupe II (chloramphénicol; auréomycine; terramycine) surtout bactériostatique.

Ces faits ont abouti à une règle générale énoncée dans un éditorial du British Medical Journal (10) : "On ne doit pas combiner un agent bactéricide (groupe I) avec un agent bactériostatique".

JAWETZ et ses collaborateurs précisèrent toutefois que si ces règles générales étaient valables pour certains germes, elles n'étaient pas absolues et ne pouvaient avoir qu'une valeur d'indication. Récemment (47) ils précisèrent dans une revue d'ensemble de la question :

- que l'association bacitracine - terramycine était antagoniste sur les streptocoques; mais nettement synergique au contraire sur les staphylocoques.

- que les associations des antibiotiques du groupe I et du groupe II peuvent être synergiques pour des germes normalement résistants aux antibiotiques du groupe I.

René MARTIN, CHABBERT et SUREAU ont repris largement les expériences de ces auteurs (69). Si dans l'ensemble ils ont confirmé les données de JAWETZ et de ses collaborateurs, certaines expériences sont venues par contre infirmer dans une certaine mesure leurs conclusions. En effet, ils ont montré :

- 1°- qu'avec un germe moyennement résistant à la streptomycine, l'association pénicilline-streptomycine pouvait toutefois être synergique.
- 2°- que l'antagonisme pénicilline-chloramphénicol, très net avec les souches d'entérocoques, était loin d'être aussi constant avec les autres espèces microbiennes : au contraire l'association a été synergique pour neuf souches de staphylocoques pathogènes, coagulase-positifs, résistants à la pénicilline par production de pénicillinase.
- 3°- que les associations des antibiotiques du groupe II, soit entre eux, soit avec la streptomycine, donnent des résultats peu démonstratifs dans leur ensemble; cependant dans quelques cas isolés, une certaine synergie a pu être constatée.

Par la technique rapportée plus haut, RANTZ et RANDALL (81 bis) ont étudié les associations antibiotiques spécialement sur les staphylocoques dorés. Ils ont constaté que, sur ces germes :

- 1°- les associations entre antibiotiques du groupe I (pénicilline, streptomycine et bacitracine) sont souvent synergiques, à condition toutefois que le germe ne soit pas trop fortement résistant à l'action isolée d'un de ces antibiotiques.
- 2°- les associations entre chloramphénicol et terramycine ne sont pas synergiques.
- 3°- si le germe est résistant aux agents du groupe I, les mélanges I et II sont souvent synergiques.

4°- Avec les souches fortement résistantes à la pénicilline; à la streptomycine et à la terramycine; aucune association thérapeutique efficace ne fut régulièrement trouvée.

Dans ces cas, l'association bacitracine-chloramphénicol semble recommandable.

5°- L'érythromycine enfin est nettement bactéricide sur le staphylocoque à très basse concentration et se conduit comme un antibiotique du groupe II dans les associations.

René MARTIN et CHABBERT ont montré également très récemment (70) que l'érythromycine était active à des doses très faibles (entre 0,03 et 0,06 γ /cm³) sur 25 souches de staphylocoques résistantes à la plupart des antibiotiques actuellement commercialisés en France. Les taux de concentrations obtenus dans le sérum de plusieurs malades absorbant 0,20 g. d'érythromycine toutes les six heures se situe entre 0,5 et 1 γ /cm³. Le rapport entre les deux taux est donc largement suffisant pour laisser espérer un effet thérapeutique. Le pouvoir bactéricide de cet antibiotique est moyen; intermédiaire entre les groupes I et II : sur les 25 souches étudiées l'érythromycine, aux doses inhibitrices, laisse entre 0,1 à 1 % de survivants; mais avec d'assez grandes différences entre les souches. Employée en associations, l'érythromycine "n'est pas capable de donner des associations nettement synergiques". Nous verrons plus loin (Cf. p. 51) que le gros désavantage de cet antibiotique est la facilité avec laquelle il peut développer une résistance acquise rapide en cours de traitement.

En conclusion (15) : "en dehors de faits certains; reconnus par la plupart des auteurs et s'appliquant à une espèce particulière de germes; il ne semble pas que la totalité des germes puisse entrer dans les règles générales énoncées par JAWETZ et GUNNISON (47)". Comme le font remarquer d'ailleurs ces auteurs eux-mêmes : "les paires d'antibiotiques ne montrent pas un comportement fixe et constant. Des paires uniformément synergiques ou antagonistes n'existent pas".

De plus; la distinction entre antibiotiques bactéricides et bactériostatiques n'est vraie que d'une manière très générale et le chloramphénicol par exemple peut s'avérer aussi bactéricide sur une souche que la pénicilline sur une autre (CHABBERT).

En définitive, la recherche de l'association la meilleure doit être faite pratiquement pour chaque souche microbienne.

Les premières applications cliniques de cette technique simplifiée de CHABBERT ont été faites à l'hôpital Pasteur et pour quelques malades isolés des hôpitaux parisiens.

Notre Maître, René MARTIN a publié avec Bernard SUREAU et Yves CHABBERT (67, 68) les premiers résultats qu'ils avaient obtenu par cette méthode. L'excellence de la méthode fut surtout nette sur les germes du groupe Streptococcus. Nous avons établi, avec René MARTIN et SUREAU (71), que dans les endocardites d'Osler la recherche du pouvoir bactériostatique des associations d'antibiotiques, et la notion "d'association de choix" qui en découlait constituait, à l'heure actuelle, le meilleur moyen de prescrire les antibiotiques dans une maladie où les défenses naturelles de l'organisme sont incapables de réaliser la destruction complète des germes infectants qui sont protégés profondément dans un tissu scléreux, mal irrigué, et en conséquence peu accessible aux antibiotiques. COUTEAUX consacre également sa thèse à l'application de la méthode dans les endocardites à enterocoques (24).

Nous allons voir maintenant, dans la deuxième partie de ce travail ce que l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques a pu apporter de favorable dans le traitement et le pronostic des staphylococcies graves.

- D E U X I E M E P A R T I E -

LE T R A I T E M E N T

D E S

S T A P H Y L O C O C C I E S G R A V E S

-:-:-:-:-

- C h a p î t r e I -

ASPECTS CLINIQUES DES STAPHYLOCOCCIES GRAVES ET
LEUR RETENTISSEMENT SUR LA CONDUITE DU TRAITEMENT.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous allons chercher à dégager l'intérêt des études de laboratoire que nous venons de décrire pour aider le praticien à choisir le traitement efficace à opposer aux staphylococcies graves.

En parlant de staphylococcies graves, nous entendons éliminer les lésions locales comme les furoncles, anthrax, impétigo, pyodermites. Dans la mesure où elles sont la conséquence d'une contamination directe par voie cutanée, et surtout qu'elles n'altèrent que très peu l'état général, ces lésions, uniquement locales, sont incapables de disséminer à distance et de créer des lésions métastatiques.

Aussi nous ne parlerons que du traitement des staphylococcémies, ce terme comprenant à la fois les cas où la dissémination a lieu par septicémie vraie ou par simple bactériémie. Depuis la thèse de LEMIERRE, en 1904, la définition exacte de ces deux termes et leur valeur relative est d'ailleurs souvent discutée (35 - 83 - 89 - 27). Quoiqu'il en soit, la porte d'entrée de la maladie est très variable (furoncle, lésions génito-urinaires, ostéite ou ostéomyélite); souvent d'ailleurs, elle n'est pas retrouvée (folliculite passée inaperçue, atteinte buccopharyngée, intestinale ?...)

Si nous considérons ce que représentent les staphylococcémies par rapport à l'ensemble des septicémies, nous sommes forcés d'admettre que de profondes modifications sont survenues depuis une cinquantaine d'années. Nous pouvons dire avec BARIETY (2) que, "avant 1914 les staphylococcémies apparaissaient comme des manifestations exceptionnelles, infiniment plus rares et plus bénignes que les streptococcémies, et qu'elles n'avaient pas de physionomie clinique spécifique". Quelques années après, au contraire, cette maladie subit une importante phase d'extension clinique, comme le montrait, en 1927, le rapport de GASTINEL et REILLY (35); la même année, LEMIERRE écrivait un article devenu classique (53) sur les septicémies à staphylocoques, dessinant un tableau clinique

des plus précis, permettant souvent le diagnostic avant même les examens de laboratoire.

Actuellement, grâce au progrès considérable réalisé dans la connaissance que nous avons du staphylocoque, nous pouvons nous placer sur un plan plus bactériologique, et dire avec PILLET (80) que "toute septicémie a pour origine l'association de trois facteurs : le germe, le foyer original et un terrain favorable. Plus particulièrement, trois conditions dominent l'étiologie d'une staphylococémie :

- 1 - Une contamination par une souche douée d'un pouvoir pathogène élevé.
- 2 - Un affaiblissement des défenses de l'organisme (diabète ou surmenage).
- 3 - Une localisation favorable à une exaltation du pouvoir pathogène.

Nous avons parlé, dans la première partie, de la valeur qu'il faut accorder aux différentes épreuves permettant de préciser le caractère pathogène d'une souche de staphylocoques (cf. p. 7). KOURILSKY a insisté récemment sur le caractère contagieux et épidémique des staphylococcies actuelles (49).

Nous serons bref également sur l'influence bien connue du terrain : des taras organiques préexistant avant la maladie, comme un diabète ou une intoxication éthylique (cf. observation n° 13) ou bien déclenchées par elle, comme une azotémie (cf. observation n° 11) sont des facteurs indéniables d'aggravation. D'autres influences comme le très jeune âge du malade (cf. observation n° 12), ou le déséquilibre fonctionnel et hormonal succédant à un avortement (cf. observations n° 8 et 9) sont également indiscutables. Nous verrons dans quelle mesure il est possible de modifier dans certains cas un terrain défavorable (cf. p. 54).

Quant à la troisième condition, elle dépend de deux facteurs : d'abord la localisation du foyer dans un organe bien vascularisé (le poumon par exemple) ou peu sensible à l'apport sanguin des antibiotiques (les os par exemple); et ensuite la gravité de la maladie suivant la forme évolutive sous laquelle elle se déroule.

Cette gravité relative des différentes formes de staphylococcies est une chose assez difficile à établir. La plupart des auteurs (2 - 86) sont d'accord avec les traités classiques pour séparer les formes cliniques en trois catégories suivant la rapidité de l'évolution de la maladie.

1 - les formes suraiguës.

Ce sont surtout les staphylococcies malignes de la face; ou encore les méningites à staphylocoques, soit primitives, soit secondaires à la septicémie ou plus souvent à une lésion locale de voisinage. Si elles ne sont pas enrayées, ces formes suraiguës sont mortelles en une semaine ou moins.

2 - les formes aiguës.

Elles peuvent réaliser des formes typhiques pures, sans localisations, leur diagnostic étant souvent très difficile, d'autant plus que la porte d'entrée n'est pas toujours retrouvée. Ou bien il s'agit de formes avec localisations orientant le diagnostic : formes cutanées endocardites, formes pyoémiques avec métastases diverses (poumons, plèvre, os, articulations, reins etc...). Dans toutes ces formes aiguës, la mort survient fréquemment entre le 10ème et le 20ème jour environ; sinon la maladie prend souvent une allure subaiguë, traînante.

3 - les formes subaiguës.

Il s'agit de cas où le début de la maladie n'est pas marqué par un épisode aigu de type septicémique, mais où s'enchaînent souvent interminablement des accidents pyohémiques, séparés par des périodes de sédation relative.

Les signes généraux de l'affection sont plus en rapport avec les différents foyers métastatiques qu'avec les phénomènes septicémiques proprement dits; d'ailleurs dans ces formes, où la phase bactériostatique peut être très courte, les hémocultures seront souvent négatives (cf. par exemple observation n° 2) : néanmoins tous les auteurs sont d'accord pour faire rentrer ces manifestations staphylococciques localisés dans le cadre des septicémies.

Les métastases les plus fréquentes semblent être :

- les manifestations pleuro-pulmonaires : abcès miliaires; abcès plus volumineux, pouvant être secondaires à des infiltrats; et réalisant souvent les images bulleuses classiques; pleurésies séreuses ou hémorragiques; ou plus souvent purulentes.
- les manifestations rénales: abcès multiples; miliaires ou abcès isolés (anthrax), phlegmon périnéphrétique; néphropathies (atteinte fonctionnelle); ces atteintes rénales posant souvent des problèmes diagnostiques délicats.
- les manifestations osseuses - (ostéomyélites; spondylite) et articulaires (depuis la simple arthralgie jusqu'à l'ostéoarthrite).
- les autres manifestations sont moins fréquentes : musculaires (abcès ou myosite), glandulaires (prostate, glande mammaire, parotide, foie); vasculaires (capillarites, phlébites), nerveuses (abcès), ou sensorielles (oeil)

Si le traitement est efficace; une localisation pyohémique peut rester isolée (cf. observation n° 3). Cependant; dans la plupart des cas, les métastases vont se succéder; soit en ne touchant que des organes histologiquement semblables (par exemple le tissu conjonctif; comme dans l'observation n° 2 où furent atteints seulement le système osseux et le tissu conjonctif sous-cutané); soit en s'étendant à différents tissus histologiques (par exemple prostate; rein et os; dans l'observation n° 11).

L'évolution va ainsi se poursuivre pendant de longs mois; mais souvent avec des rémissions qui peuvent être fort longues; certaines lésions peuvent même guérir spontanément (notamment les lésions pleuro-pulmonaires). C'est dire la difficulté de pouvoir affirmer la guérison; puisqu'une reprise de la maladie peut survenir après plusieurs mois de guérison apparente; et que l'on ne possède pas de critère absolu de guérison. Certains auteurs vont même jusqu'à décrire des formes chroniques; évoluant pendant plusieurs années; et même pendant 20 ans dans un cas rapporté par de VERNEJOUL.

Dans ces cas très prolongés; la guérison ne serait la conséquence que de l'établissement à la longue d'une immunité suffisante; à l'échelle humorale (antitoxine) ou cellulaire (phagocytose).

En définitive, sauf des différences qui tiennent surtout à l'allure évolutive de la maladie, et dont dépend en dernier ressort le pronostic, le traitement des staphylococcémies peut être brossé suivant un schéma type, les modalités d'application de ce traitement étant surtout fonction de la nature du terrain malade, et de la localisation du foyer septicémisant.

- C h a p î t r e II -

- LE TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES GRAVES -

Nous venons de voir que, d'une façon générale, le traitement à opposer à un staphylocoque pathogène doit être basé sur des méthodes analogues, ne différant guère d'une forme clinique à l'autre.

Il est certain que dans une affection microbienne, il faut donner la préférence aux traitements spécifiques, s'attaquant directement à l'agent causal; encore ces traitements ont-ils été totalement modifiés depuis l'apparition des substances antibiotiques. Aussi diviserons-nous ce chapitre en deux parties de valeur nettement différente : l'une concernant d'abord les anciens traitements, avant l'ère des antibiotiques; puis la deuxième sur les traitements par les antibiotiques. Une place spéciale est faite au traitement **chirurgical**.

A - Les traitements médicaux avant les antibiotiques.

Ils sont de deux ordres nettement distincts, selon qu'ils sont ou non spécifiques.

- a) Les premiers font appel à des médications anti-infectieuses non électivement antistaphylococciques comprenant des méthodes biologiques générales ou des méthodes chimiothérapiques.

I - Méthodes biologiques.

Ce sont toutes des méthodes visant à accroître les défenses naturelles de l'organisme par des moyens artificiels. Les abcès de fixation et les méthodes de choc sont employés dans des formes relativement sévères, car elles ne sont pas anodines, surtout les deuxièmes, auxquelles on est obligé d'imputer quelques cas mortels; de plus, les résultats de ces méthodes sont rarement favorables et semblent plutôt coïncider alors avec une rémission spontanée de la maladie. D'autres méthodes dites d'hémothérapie, ne sont employées que dans les formes peu graves où elles ont pu donner quelques résultats : ce sont les transfusions simples ou les immuno-transfusions (avec de petites quantités de

sang, mais répétées; par exemple 50 cm³ tous les 4 ou 5 jours) qui semblent être les plus efficaces. Cependant, employées dans des cas graves, les transfusions semblent sans action (cf. observation n° 14 par exemple).

II - Méthodes chimiothérapiques.

Elles sont actuellement, presque toutes délaissées, au moins dans les cas sérieux, qu'il s'agisse soit de préparations colloïdales (comme le collargol, l'étain...), soit de l'alcool intra-veineux dont l'emploi n'est pas toujours anodin, soit enfin d'antiseptiques (dérivés acrinidiques, ou mercurochrome). L'action de ces produits semble en effet bien discutable.

b) Bien plus intéressantes semblent être, au contraire, les thérapeutiques immunologiques spécifiques qui font appel à quatre méthodes.

I - Anatoxithérapie

L'anatoxine est obtenue par action combinée du formol et de la chaleur sur la toxine staphylococcique. Elle est employée à doses progressivement croissantes (0,1 à 1,5 ou 2 cm³) en injections sous-cutanées répétées deux ou trois fois par semaine jusqu'à concurrence de 6 à 12 injections en moyenne.

D'indiscutables guérisons ont été obtenues avec l'emploi de l'anatoxine uniquement (79).

II - Sérothérapie

L'emploi du sérum antibactérien de NAMEE, ou plus souvent du sérum antitoxique de RAMON, RICHOU et MERCIER, a donné, dans de nombreux cas, de bons résultats, surtout si on l'emploie en association avec l'anatoxine (28).

III- Vaccins microbiens

Ces vaccins microbiens, soit purement staphylococciques (stock ou autovaccins), soit polyvalents (propidon), sont des moyens adjuvants jamais employés seuls actuellement (cf. observations n° 5 et 10).

DANA a rapporté récemment un cas de septicopyohémie prolongée guérie par une association d'auréomycine et de vaccin antistaphylococcique, après échec de la pénicilline d'abord employée seule, puis associée à la streptomycine (25).

KOURILSKY insiste sur l'intérêt d'associer l'anatoxine staphylococcique avec un vaccin bactérien (49) : en effet "l'anatoxine entraîne la production d'une antitoxine spécifique qui joue le rôle prépondérant dans la genèse de la guérison des manifestations chroniques dues au staphylocoque, mais ne stimule pas le développement des substances antibactériennes qui participent activement au processus de réparation; par contre, le vaccin antibactérien ne permet pas l'élaboration de l'antitoxine. Dans ces conditions, la vaccination combinée par l'anatoxine et les corps microbiens devient logique, et l'efficacité du mélange des deux antigènes est certaine".

L'auteur insiste également sur la nécessité de choisir les souches bactériennes servant à la préparation des vaccins parmi les différents types sérologiques responsables de l'épidémie que l'on veut combattre.

IV - Le Bactériophage spécifique

Nous avons plus haut (cf. p. 10) l'intérêt du bactériophage pour réaliser le "typing" du staphylocoque, et l'importance de cette étude pour affirmer l'identité de deux souches isolées à plusieurs jours d'intervalle.

Le bactériophage a surtout été utilisé, à vrai dire, comme agent thérapeutique, soit en injections locales dans les foyers, soit plus souvent en perfusions intra-veineuses lentes au stade de septicémie. S'il est des cas indiscutables de guérison chez des malades traités avec du bactériophage, comme les 5 cas de méningites staphylococciques guéris en 1943, rapportés par TENG et MELENEY (93), l'activité de ce bactériophage ne paraît pas très régulière, à en juger de l'importante statistique de Mac NEAL et FRISBEE (59), portant sur 100 cas, et qui n'ont eu que 25 % de guérisons. Ce chiffre ne nous semble guère différent du nombre de guérisons spontanées que l'on puisse espérer. Dans nos observations (Nos 8, 9 et 14) l'emploi du bactériophage semble avoir eu peu d'effet; peut-être, d'ailleurs, avait-il été utilisé trop tardivement?

Quoiqu'il en soit de chacune d'elles, ces méthodes immunologiques spécifiques n'ont pas qu'un intérêt historique : si ce sont les premières méthodes ayant véritablement guéri une staphylococcie, il n'en demeure pas moins qu'elles gardent actuellement encore un intérêt considérable. En effet, c'est à partir du germe en cause, et souvent du germe isolé chez le malade lui-même que sont préparés directement ces différents médicaments; les variations dans le temps des souches microbiennes sont donc immédiatement compensées par l'acquisition de propriétés nouvelles par ces produits véritablement spécifiques. De plus ce sont eux seuls, et non pas les antibiotiques, qui confèrent l'immunité. Si un jour venait où nous ne disposions plus d'antibiotiques actifs sur le staphylocoque, c'est sûrement aux méthodes immunologiques qu'il faudrait faire appel, d'autant plus que, d'ici là, des progrès seraient sans doute réalisés, augmentant encore leur action.

B - Les traitements antibiotiques

Nous comprenons les sulfamides parmi les substances antibiotiques. A part celles-ci, le clinicien dispose actuellement couramment de cinq antibiotiques, divisés en deux groupes ; le groupe I (Pénicilline, Streptomycine) davantage bactéricide (Cf. p. 34), et le groupe II (Auréomycine, Chloramphénicol, Terramycine) surtout bactériostatique. A cette liste s'ajoutent sans cesse de nouveaux antibiotiques dont nous passerons rapidement en revue l'action sur les staphylococcies.

1°- Les sulfamides

Dans leur emploi, il ne semble pas qu'il existe toujours un net parallélisme entre leur action in vitro et in vivo. Quoiqu'il en soit, de nombreuses sulfamides ont été actives sur les staphylocoques au début de leur emploi, notamment la para-amino-phényl-sulfamide (1162 F) et le sulfathiazol; mais on a signalé avec ceux-ci également beaucoup d'échecs. Les sulfamides les plus actives sont, en définitive, celles du groupe des diazines et en premier lieu la sulfaméthyl-diazine (2632 R.P.) ou Sumédine, qui donna les résultats les plus constants. La sumédine est souvent donnée en association avec le sulfathiazol.

Mais d'autres associations sont possibles. LEGROUX (52)

préconise la chimiothérapie iodosulfamidée qui agirait plus efficacement sur les staphylocoques protégés dans des foyers profonds. L'association de la sérothérapie à la sulfamidothérapie potentialise également l'action des deux médicaments.

Mais si actuellement les sulfamides doivent encore être employées, c'est surtout en association avec la pénicilline.

Pour illustrer l'action des sulfamides, il nous a paru intéressant de rapporter, à titre d'exemple, la statistique que donnent TENG et MELENEY (93) portant sur 45 cas de méningites staphylococciques guéries entre 1941 et 1949; les sulfamides les plus employées ont été la sulfadiazine (10 fois); le sulfathiazol (7 fois); la sulfanilamide (3 fois); et plus rarement la sulfapyridine (1 fois); l'azosulfamide (1 fois); et la sulfonamide (1 fois); les associations entre les sulfamides étaient fréquentes surtout entre les deux premières :

- en 1941 : 5 cas guéris par les sulfamides (avec dans 1 cas association d'antitoxine).
- en 1942 : 3 cas guéris par les sulfamides.
- en 1943 : 3 cas guéris par les sulfamides (dans 1 cas association d'un bactériophage); et 5 cas guéris par les bactériophages.
- en 1944 : guérison d'un cas avec les sulfamides et de 4 cas avec la pénicilline.
- en 1945 : mêmes résultats qu'en 1944.
- en 1946 : 5 cas guéris avec la pénicilline seule; et 2 cas avec l'association pénicilline + sulfadiazine.
- en 1948 : 7 cas guéris avec les sulfamides associées dans 5 cas avec la pénicilline.
- en 1949 : 5 cas guéris seulement par la bacitracine après échec de différentes associations : pénicilline + sulfamide (4 cas; dont 2 avec; en plus, la streptomycine); pénicilline seule (1 cas).

Ces statistiques semblent résumer avec précision l'important usage qu'on fit des sulfamides jusqu'en 1945; puis la nécessité de les associer avec la pénicilline (1946-1948); dans ces conditions leur action n'est pas douteuse. Actuellement, au contraire, les staphylocoques semblent devenus complètement résistants aux sulfamides même associés avec les antibiotiques, si bien que leur emploi ne peut plus être conseillé comme traitement d'attaque dans la plupart des cas.

Cependant, vu les divergences susceptibles d'exister entre leur action "in vivo" et "in vitro" les sulfanides pourront encore aujourd'hui amener la guérison de certains malades. Nous citerons comme exemple l'observation récente de DOUMER et Coll. (31) concernant une staphylococcie pulmonaire développée à la suite d'un curetage pour avortement; alors même que la malade était traitée par la pénicilline; les lésions pulmonaires s'aggravèrent malgré l'utilisation successive de l'auréomycine et de la terramycine; finalement, une guérison rapide fut obtenue par la sulfadiazine.

2°- Les cinq antibiotiques d'usage courant.

On a convenu de diviser ces antibiotiques en deux groupes : groupe I (pénicilline et streptomycine) et groupe II (auréomycine; chloramphénicol et terramycine); ils sont ainsi désignés en même temps dans l'ordre de leur apparition dans le domaine clinique courant.

Nul n'ignore que l'action antibiotique de la pénicilline fut découverte lorsque fut constatée par hasard son action inhibitrice sur une culture de staphylocoques. L'emploi de ce médicament dans les staphylococcies donna donc naissance à tous les espoirs, puisqu'on avait là, en 1945, un médicament vraiment actif, pour reprendre les termes de BARIETY, sur une maladie jusque-là rebelle dans l'ensemble à tous les traitements. De fait, au congrès de la thérapeutique par la pénicilline, en 1947, on avait alors décrit l'extrême efficacité de la pénicillinothérapie dans la grande majorité des infections staphylococciques.

L'action favorable de la pénicilline fut décrite également dans de nombreuses publications : Cf. notamment la thèse de BERROD sur la pénicilline (4) et la thèse de DEBOOS sur le traitement des septicémies à staphylocoques par la pénicilline (26). Dans une étude d'ensemble faite à l'étranger, KEFFER et ses collaborateurs (48) rapportent 54 guérisons sur 91 septicémies staphylococciques traitées par la pénicilline (soit 59,3 %). Dans tous les pays, les guérisons les plus spectaculaires étaient obtenues dans les staphylococcies malignes de la face.

Ces succès magnifiques avaient tendance à laisser dans l'ombre les premiers cas d'échecs : cependant, ceux-ci se multipliant, les causes en furent rapportées à la pénicilli-

no-résistance qui fut rapidement bien connue (cf. p. 22 à 24).

Aussi fut-on amené, malgré l'incontestable activité de la pénicilline à faire appel aux autres antibiotiques.

Dès 1948, notre Maître, René MARTIN faisait appel à la streptomycine et en précisait les modalités d'emploi pour obtenir un taux sanguin suffisant; puisqu'après une injection intramusculaire de 0,25 g. de streptomycine, la concentration sanguine atteignait suivant les sujets 3 à 60 γ / cm³ (62).

Depuis 1948, les antibiotiques du groupe II furent à leur tour employés car leur action sur le staphylocoque est indéniable : l'auréomycine semble la plus active; mais la résistance des staphylocoques au chloramphénicol (cf. p. 24) paraissant actuellement exceptionnelle, celui-ci lui est souvent préféré; quant à la terramycine, elle est presque aussi active que l'auréomycine et mieux tolérée qu'elle.

D'ailleurs nous avons vu que le choix ne pouvait être raisonnablement fait; entre ces divers antibiotiques; qu'après la recherche au laboratoire de l'antibiotique ou de l'association antibiotique de choix.

3°- Les antibiotiques nouveaux

Il ne se passe pas d'années où n'apparaissent un ou deux antibiotiques nouveaux : il faut se garder d'une mise en circulation trop hâtive et faite à un moment où le produit est encore en plein essai dans les laboratoires.

Un antibiotique nouveau; l'actilino ou soframycine, antibiotique assez proche de la streptomycine, a été essayé dans plusieurs de nos observations (Nos 7, 8 et 11) mais sans aucun résultat ou tout au moins sans aucune action durable. D'autre part, c'est un corps assez toxique pour le rein.

Deux antibiotiques; la polynyxine D et la néomycine, sont parfois employés; leur grand inconvénient est leur toxicité indiscutable sur le rein : LONG et ses collaborateurs (57) ont trouvé que la dose toxique de ces deux antibiotiques, chez le rat blanc, était de 30 à 60 mg. par Kgr. de poids; pour un traitement de 10 jours; ces doses sont, en moyenne,

beaucoup plus fortes que celles nécessaires avec l'auréomycine ou la terramycine, dont les doses mortelles sont, dans les mêmes conditions d'emploi, de 50 à 200 mgr. par Kgr. de poids, et qui, d'autre part, ne sont pas toxiques pour le rein. Pour les mêmes auteurs, la polymyxine D, bien que présentant un haut pouvoir bactéricide, supérieur à celui de la pénicilline, ne sera probablement pas d'un usage clinique courant. La néomycine possède des propriétés qui la rapprochent de la streptomycine; sa toxicité sur le rein en rétrécit beaucoup le champ d'application clinique; l'usage de néomycine dans notre observation n° 14 paraît avoir été de trop courte durée pour que des conclusions valables soient données.

La bacitracine est surtout employée comme antibiotique de surface; son intérêt est grand, par exemple, pour stériliser une plaie ouverte due à des staphylocoques devenus pénicillino-résistants. La voie parentérale est dangereuse à cause des accidents rénaux possibles; cependant à faibles doses (2 à 5.000 unités toutes les 6 heures) et avec des préparations purifiées, cette voie est possible. Nous signalerons ainsi les cinq cas de guérison cités par TENG et MELENEY (95) de méningites staphylococciques traitées après échec des autres antibiotiques, par des perfusions intraveineuses continues de 10 à 25.000 unités de bacitracine par jour.

Un antibiotique nouveau, classé près de la pénicilline dans le groupe I jouit actuellement d'une réputation que nous pouvons déjà envisager comme prématurée : il s'agit de l'Erythromycine, antibiotique dont l'action s'exerce avec prédilection sur les cocci Gram +. L'avantage de ce médicament, outre son large spectre d'action, est son absence de toxicité aux doses habituelles (4 à 5 comprimés de 0,10 g. toutes les 6 heures pour un adulte). Dans un article paru récemment (72), Mathieu de FOSSEY indique les staphylococcies, sous leurs formes locales ou générales, comme indication majeure de l'érythromycine.

Néanmoins, un inconvénient important de cet antibiotique est la fréquence et parfois la rapidité avec laquelle les germes, et singulièrement les staphylocoques, lui opposent une résistance spécifique, résistance qui est indépendante de la sensibilité aux autres antibiotiques. Le cas récent d'une septicémie staphylococcique traitée par ce médicament à l'hôpital Pasteur (70) illustre ce fait. Il

s'agissait d'un malade atteint d'une septicémie à staphylocoques producteurs de pénicillinase et résistant aux cinq antibiotiques courants et à leurs associations. On lui administre alors un traitement par l'érythromycine. Au départ, le germe était sensible à $0,1 \gamma / \text{cm}^3$ de cet antibiotique. On donnait tous les jours 2 grammes du médicament par voie buccale, ces doses déterminant dans le sang de ce malade une concentration de 5 à $10 \gamma / \text{cm}^3$. Malgré ces conditions très favorables, l'échec fut total; il s'explique par l'apparition très rapide d'une résistance du germe à l'érythromycine. En effet, le staphylocoque, isolé à nouveau de l'hémoculture après 4 jours de traitement, présentait une sensibilité de 5 à $10 \gamma / \text{cm}^3$, soit 50 à 100 fois moindre qu'avant l'institution du traitement. Il s'agissait bien du même germe, car ce staphylocoque doré, coagulase positive, avait des caractères bactériologiques, un type sérologique et bactériophagique, une sensibilité aux autres antibiotiques semblables à celle de la souche primitive.

Nous citerons également les différentes observations rapportées récemment à la suite de la communication de de GENNES et BRICAIRE (36) : ces auteurs citent notamment un cas de fracture ouverte du tibia et du péroné avec suppuration à staphylocoques résistants à tous les antibiotiques courants; l'érythromycine fut alors employée et amena la guérison. DEROT rapporte aussi un cas de pneumopathie grave au cours d'une glomérulonéphrite : le traitement par l'érythromycine entraîne un nettoyage rapide des images pulmonaires, mais la mort est survenue au bout de deux mois, le germe responsable (un staphylocoque) étant devenu résistant à l'érythromycine.

A son tour SIGUIER signale une observation d'ostéomyélite à staphylocoques qui n'a pas réagi à cet antibiotique.

Nous terminerons donc la discussion en insistant, avec MOLLARET sur l'intérêt de cet antibiotique dans des staphylococcies résistant aux autres antibiotiques, à condition toutefois que la sensibilité du germe au médicament ait été étudiée préalablement. La facilité avec laquelle le staphylocoque développe une résistance à l'érythromycine, n'est en définitive pas très encourageante pour l'avenir du traitement des staphylococcies par ce médicament.

Un dernier antibiotique, la nagnanycine, semble actif "in vitro" sur les staphylocoques. Mais la faible quantité

disponible de ce médicament nous a empêché jusqu'à maintenant de connaître la valeur de son action clinique.

Avant de conclure ce paragraphe sur le traitement par les antibiotiques, nous redirons encore qu'il y a trois moyens, pour le thérapeute, d'essayer d'éviter la résistance du germe aux antibiotiques utilisés :

- d'abord frapper fort, ne pas augmenter les doses par paliers, surtout avec les antibiotiques qui acquièrent leur résistance progressivement (tels par exemple les antibiotiques du groupe II).
- ne pas prescrire préventivement ou sans raison valable des antibiotiques.
- enfin associer ces antibiotiques (dans la mesure où ils ne sont pas antagonistes) car une résistance à 2 antibiotiques à la fois est infiniment plus rare qu'une résistance à chacun de ces antibiotiques employés seuls.

C - Chirurgie et modificateurs du terrain

Il nous a semblé indiqué de faire un paragraphe spécial pour ces différents traitements; ils ont, en effet, de commun entre eux, qu'ils visent à rompre, au profit de l'organisme infecté, un équilibre qui peut se produire éventuellement entre le germe pathogène d'une part, et les défenses de l'hôte d'autre part. C'est cet équilibre qui se réalise notamment dans les formes chroniques, où peut exister un foyer trop profond pour que les antibiotiques aient pu détruire totalement les germes dans leurs repères anatomiques.

I - Traitement chirurgical

L'indication opératoire peut se poser de deux façons différentes : soit qu'il faille intervenir sur un foyer considéré comme l'origine des décharges septicémiques, soit au contraire qu'il soit nécessaire d'évacuer des lésions suppurées métastatiques, surtout si ces suppurations sont à l'origine du passage à la chronicité d'une staphylococcie qui n'a que partiellement répondu aux antibiotiques.

Ces interventions ne seront d'ailleurs plausibles que dans la mesure où les foyers incriminés seront collectés. De plus,

même dans les cas où une intervention est décidée; le traitement médical reste le meilleur adjuvant du chirurgien : inversement, tous les auteurs sont d'accord pour admettre que l'usage des antibiotiques a considérablement diminué le nombre des cas où l'opération est nécessaire; notamment dans les staphylococcies rénales et les ostéomyélites. Néanmoins il faut savoir intervenir à temps et nous pensons avec CIBERT (22) que "lorsque l'évolution traîne et lorsque des doses suffisantes ont été administrées, c'est l'indice d'un foyer suppuré, donc réfractaire; il faut agir sans tarder. Il convient en effet de se défier des traitements prolongés, sans espoir, incapables de mener à complète guérison".

2 - Les techniques cherchant à modifier le terrain

Nous avons groupé dans ce paragraphe quelques traitements modernes d'ailleurs assez peu comparables entre eux.

Disons d'abord qu'il faut chercher à réduire le plus rapidement possible une éventuelle hyperglycémie vraie ou latente (épreuve de l'hyperglycémie provoquée) par le régime, aidé ou non de l'insuline.

Nous serons bref également sur l'emploi, dans les méningites cloisonnées, de la streptokinase-streptodornase. Cet enzyme a été employé récemment avec succès dans deux cas de méningites aiguës staphylococciques graves (56-75) : son intérêt réside dans ses propriétés de lyser le pus et de permettre l'attaque du germe plus facilement, soit par les antibiotiques, soit par la phagocytose.

L'intérêt de la cortisone dans les staphylococcies est, au contraire, beaucoup plus discuté. Si l'on en croit les travaux expérimentaux effectués récemment par CHEDID, BOYER et SAVIARD (20) la cortisone n'exercerait une action protectrice que contre les germes qui sont nocifs par leur antigène glucido-lipidique (bacille typhique, neisseria); précisément ceux qui intoxiquent les glandes surrénales; elle serait dépressive ou sans action sur les germes qui doivent leur toxicité à d'autres facteurs, une exotoxine par exemple (E. COLI, SHIGA; FRIEDLANDER, Staphylocoque doré, Streptococcus pyogenes).

Toujours dans le domaine expérimental, nous citerons les récents travaux de RAMON et coll. (81) : pour ces auteurs, la cortisone semble inhiber dans une certaine mesure le développement des antitoxines staphylococciques α et β .

Pour son application clinique, la toxicité de la cortisone est une gêne sérieuse, surtout dans une maladie comme la staphylococcie, qui est déjà toxique par elle-même, notamment sur le rein. D'ailleurs, il semble bien que l'application humaine de la cortisone a donné, pour des doses analogues, les résultats les plus divers.

En partant de "l'idée théorique de rendre les microbes plus accessibles aux antibiotiques en libérant les barrières inflammatoires", Madame BERTRAND-FONTAINE (6) a traité avec succès deux cas de septicémies staphylococciques avec des doses relativement fortes de "cortisone" (75 et 100 mg. de moyenne journalière, par cures répétées de dix jours environ chaque fois); au début, la cortisone était associée aux antibiotiques, mais, dans un cas, le même résultat favorable (chute de la fièvre, disparition des fluxions articulaires) fut obtenu avec la seule cortisone. Ce dernier cas clinique nous a semblé assez spécial : il se rapproche assez de ces "maladies du collagène", ce qui peut en partie justifier le succès de la cortisone prescrite.

DONZELOT a confirmé ce succès thérapeutique dans deux observations d'endocardites à hémocultures négatives (30). Au contraire, RAVINA observe une aggravation par l'emploi d'A.C.T.H., puis de cortisone, dans une autre observation d'endocardite infectieuse à hémocultures négatives (82). A ce propos, signalons que HOLZMAN (42) a conseillé de traiter avec la pénicilline aussi bien les endocardites bactériennes subaiguës à hémocultures négatives que les endocardites rhumatismales fébriles, de peur de laisser évoluer les premières sans traitement; au contraire, l'emploi de la cortisone comme épreuve diagnostique semble, pour RAVINA, formellement déconseillée, puisqu'elle est capable d'aggraver ces mêmes endocardites bactériennes subaiguës.

En définitive, il nous semble que l'usage de la cortisone dans les staphylococcies ne doit être envisagé qu'avec une extrême prudence. Nous ne l'avons employée, à l'hôpital Pasteur, qu'une seule fois dans une septicémie staphylococcique (observation n° 13), et le malade mourut quelques heures après, sans qu'il soit possible de définir le rôle exact de la cortisone dans cette mort subite.

La dernière méthode thérapeutique dont nous parlerons est d'application récente. En effet, l'hibernation artificielle fut d'abord conçue par LABORIT pour éviter les shocks opératoires.

toires. Par analogie, l'auteur pense que les réactions physiologiques de l'organisme, succédant à une aggravation microbienne par exemple, pouvaient, par leur ampleur, être plus nocives qu'utiles à la guérison du malade, et qu'il importait de les éviter. Les premiers essais d'hibernation artificielle dans les staphylococcies n'ont été tentés que dans les cas désespérés, et souvent tardivement, c'est-à-dire dans des conditions qui s'opposent a priori au bon fonctionnement de la méthode. Cependant, nous avons relevé un cas récent de guérison dans une septicopyohémie à staphylocoques, avec des signes bulbaires très graves : ce traitement, réalisé dans le service du Professeur PATEL (60), mérite de retenir l'attention, car il est plein de promesses pour l'avenir.

°
° °

Nous venons de passer rapidement en revue les différents traitements susceptibles d'être prescrits dans une staphylococcie, et nous avons insisté sur l'intérêt des antibiotiques dans la mesure où, par des examens de laboratoire, on avait connaissance de l'antibiotique - ou mieux, de l'association antibiotique - de choix.

Il nous reste à voir maintenant quels sont les résultats qu'ont obtenus les cliniciens, suivant le traitement qu'ils ont choisi dans chaque groupe clinique de staphylococcie.

D'une façon générale, nous sommes frappés par la discordance qui existe entre les résultats qui datent de 1943 à 1946 et où, dans l'ensemble, le germe était sensible à la pénicilline, et les résultats de ces dernières années, où la guérison ne peut plus être obtenue, en général, que par des associations antibiotiques complexes.

Pour illustrer ce fait dans les septicémies à staphylocoques considérées dans leur ensemble, nous citerons les résultats publiés en 1946 par SEDALLIAN (86), à une époque où était employée exclusivement la pénicilline :

- dans les formes suraiguës, sur six cas de staphylococcies malignes de la face, et avec des doses totales de 600.000 à 4,5 millions d'unités de pénicilline, il obtint 5 guérisons;

- dans les formes aiguës, il eut une amélioration (septicémie avec pyurie et abcès de la fosse iliaque, évoluant vers la pyohémie froide); un échec (septicémie avec pleurésie purulente enkystée et nombreux abcès miliaires pulmonaires et rénaux); et une guérison (septicémie avec abcès musculaire et phlébites, survenue après l'ouverture chirurgicale d'un phlegmon périnéphrétique);
- dans les formes subaiguës et chroniques, les résultats furent inconstants.

Δ cette époque, la majorité des auteurs confirma cette action favorable de la pénicilline : cf. par exemple, les observations rapportées par DONZELOT (29) et par CATTAN (13). Dans une septicémie staphylococcique particulièrement grave, survenue après un curetage, René MARTIN avait dû poursuivre le traitement pénicilliné pendant 15 jours, avec une dose totale ne dépassant pas cependant 1.500.000 U.O. La guérison fut obtenue en quatre semaines (Bibliog. n° 61, p. 66 et 67).

Δ l'inverse de ces résultats très favorables, nous sommes frappés par la rareté des publications actuelles concernant les cas de septicémies staphylococciques guéries par la pénicilline. Dans l'importante statistique publiée par exemple en 1951 par HAROUSSEAU, dans sa thèse sur les staphylococcies du nouveau-né (41), nous n'avons relevé que quatre cas de septicémies guéries par la pénicilline seule : encore les cas les plus récents datent-ils de 1948. En 1950, LEREBoullet et BENDA (54) rapportent deux cas de septicémie à staphylocoques, dont l'une avec un germe sensible aux antibiotiques :

- pénicilline	0,02 unités/cm ³
- streptomycine	0,5 γ /cm ³
- chloramphénicol	4 γ /cm ³
- auréomycine	1 γ /cm ³

Ce malade fut traité uniquement avec la pénicilline (à part quelques jours où lui furent injectés un, puis deux grammes de streptomycine); il guérit après avoir reçu 1.000.000 d'unités par jour pendant un mois.

Δ part ces rares observations publiées, où le germe est sensible à la pénicilline, et où cet antibiotique amène à lui seul la guérison, dans la très grande majorité des cas, la plupart des autres publications font état d'une résistance clinique à la pénicilline : dans nombre de cas où l'étude in

vitro avait montré une sensibilité moyenne à la pénicilline; nous croyons qu'il s'agissait de staphylocoques producteurs de pénicillinase, ce qui permettrait d'expliquer l'échec du médicament.

Pour illustrer ce fait, nous citerons l'observation de KRAVITZ et BREED (50) :

Il s'agit d'une septicémie grave où la sensibilité du staphylocoque responsable est la suivante :

- pénicilline	0,29 unités/cm ³
- streptomycine	25 γ /cm ³
- auréomycine	0,025 γ /cm ³

Cette septicémie avec hémoculture positive fut déclenchée par l'extirpation chirurgicale d'un kyste infecté intraabdominal. Le traitement associa la pénicilline (1.600.000 unités par jour) avec la streptomycine (3 g. par jour); mais l'hémoculture ne devint négative que lorsqu'on associa en plus 3 gr. par jour d'auréomycine. Seize jours après l'intervention, il fallut à nouveau évacuer un nouvel abcès abdominal : le traitement antibiotique fut alors prescrit de la façon suivante : pénicilline (10.000.000 d'unités par jour en perfusion intraveineuse); auréomycine (2 gr. par jour) et streptomycine (2 gr. par jour). Avec cette association, la température retomba rapidement à la normale et s'y maintint, malgré l'arrêt de la streptomycine le 25ème jour, et de l'auréomycine le 30ème jour. La dose de pénicilline fut diminuée le 35ème et cessée le 50ème jour de la maladie.

Dans cette observation, la guérison doit être imputée à une synergie probable in vivo entre la pénicilline et l'auréomycine; dans la mesure où la pénicilline fut donnée à doses assez fortes pour être active malgré la résistance du germe; résistance que nous pensons, avons-nous dit, être due à la production de pénicillinase.

Nous avons cité cette observation car elle nous semble être le modèle des cas cliniques rencontrés actuellement, et dont la conduite thérapeutique nécessite justement une étude in vitro très poussée du comportement du germe aux antibiotiques. Ce comportement étant très variable, les traitements proposés par chaque auteur sont également très différents. Nous allons en voir d'autres exemples.

Dans les staphylococcies de l'enfant, nous sommes frappés par les divergences existant suivant les pays. A Londres, FLOREY et ses collaborateurs (34) ne déplorent que 33 % d'échecs dans les staphylococcies infantiles traitées par la pénicilline seule; encore ces échecs ne sont-ils mortels que dans 5 cas sur 54, entraînant simplement dans les autres cas diverses complications (affections urinaires; otites moyennes; bronchopneumonies ...). A Paris, vers la même époque, BLONDET montre, au contraire, dans sa thèse que la résistance à la pénicilline est très répandue; et que "la notion de fréquence fait qu'en ce moment (1951 et début 1952) la streptomycine et le chloramphénicol semblent plus efficaces que l'auroéomycine et la pénicilline". La même année, CHAPTAL (18) rapporte 15 cas récents de staphylococcie pulmonaire du premier âge, qu'il a observés à Montpellier: il signale à ce sujet la fréquence actuelle et la gravité de cette maladie. Tous les cas évoluèrent comme des pleuro-pneumopathies, compliqués constamment de lésions septico-pyohémiques extra-pulmonaires. La pénicilline, la streptomycine et l'auroéomycine, jusque-là actives, se sont montrées absolument inefficaces: la mortalité a été de 12 cas sur 15 (80 %). Seuls ont été actifs le chloramphénicol et la terramycine, auxquels on doit les 3 cas de guérison. Discutant cette publication, les auteurs confirment la fréquence et la gravité de la maladie (mortalité de 60 % sur une centaine de cas pour LELONG); MARQUEZY emploie la terramycine et le chloramphénicol; Jean WEILL reste fidèle soit à la terramycine, soit à l'auroéomycine. Enfin, les différents auteurs soulignent l'intérêt de l'évacuation chirurgicale des collections pleuro-pulmonaires, dans la mesure où la maladie n'évolue pas en 48 heures, comme dans la moitié des cas mortels de CHAPTAL.

La conclusion à tirer de ces renseignements est la gravité actuellement considérable, au moins dans notre pays, de ces staphylococcies du nourrisson, surtout dans les cas où une évolution fâcheuse très rapide empêche d'isoler le germe et d'en rechercher la sensibilité.

Dans les méningites staphylococciques, où les cloisonnements semblent relativement fréquents, nous avons souligné l'intérêt de la streptokinase-streptodernase (56 - 75). Nous avons déjà cité (cf. p. 48) le travail de TENG et MELENEY (93) qui rapportent 45 cas guéris entre 1941 et 1949, alors que, dans un travail antérieur, Mac NEAL n'avait pu trouver que 48 cas guéris entre 1893 et 1941. Cette différence tient, croyons-nous, au fait que ces méningites sont souvent dues à des infec-

tions de voisinage (otite; mastoïdite; spondylite ...) ou secondaires à des traumatismes (fractures; plaie du crâne). Aussi le diagnostic en est-il relativement précoce; et les antibiotiques sont prescrits au tout début de la maladie : c'est ce qui explique l'accroissement considérable des cas guéris depuis l'ère des antibiotiques; pour une maladie qui a peu augmenté de fréquence, relativement aux autres manifestations staphylococciques. C'est ainsi que FLOREY (34) déclare guérir avec la pénicilline 84 % de ses méningites à staphylocoques; alors qu'il n'a que 25 % de guérisons dans les méningites pneumococciques.

GUILLAUME; SUREAU et JANY (40) ont confirmé également la part importante du staphylocoque dans les syndromes méningés post-opératoires; mais ils ont insisté surtout sur la fréquence dans ces syndromes d'un liquide céphalo-rachidien aseptique en apparence : dans de nombreux cas; par une technique bactériologique très soignée; il est cependant possible de mettre en évidence un germe qui ne pousse dans le milieu de culture que plusieurs jours après l'ensemencement; sur 10 cas; ils ont trouvé 7 fois un staphylocoque. Mais jamais l'examen direct du liquide céphalo-rachidien ne fut positif. Ils concluent en envisageant "ces infections méningées sous l'angle d'un ensemencement pauci-microbien et de faible virulence" du liquide méningé. La contamination par le staphylocoque se voit surtout lorsque l'intervention exige qu'un contact prolongé soit réalisé entre la plaie opératoire et le liquide céphalo-rachidien : après l'intervention; des modifications réactionnelles d'ordre chimique dans le liquide céphalo-rachidien créent "des conditions extrêmement propices au développement d'une infection". Mais le peu de virulence habituelle des staphylocoques dans ces méningites pauci-microbiennes explique que; dans ce cas; le traitement antibiotique donne des résultats très favorables. A titre d'exemple; nous citerons une observation de méningite staphylococcique post-opératoire pauci-microbienne rapportée par René MARTIN et Bernard SUREAU (Bibliog. n° 63, p. 72) et dont le germe ne pousse qu'après cinq jours : le malade guérit après 15 jours d'un traitement mixte : septylox + ediazine + pénicilline (dose totale : 3.000.000 d'unités).

Les méningites staphylococciques primitives ou succédant à une septicémie sont moins fréquentes que les méningites secondaires à des lésions locales que nous venons d'envisager : contrairement à celles-ci; le traitement ne peut leur être

prescrit que lorsque la maladie aura suffisamment évolué pour permettre un diagnostic clinique. Néanmoins, le traitement antibiotique a pu donner dans de nombreux cas d'excellents résultats. Sur dix méningites staphylococciques rapportées par René MARTIN et SUREAU (Bibliog. 63 : cf. tableau XI, p. 69), deux sont secondaires à une septicémie :

- le premier cas (T... F.) survint chez une jeune femme de 28 ans, trois mois après la guérison par la pénicilline d'une septicémie secondaire à un anthrax de la nuque. Mais dans la suite deux épisodes méningés bénins furent jugulés par la méthylidiazine, sans toutefois faire disparaître complètement une fébricule légère vers 38°. Trois mois après le début de la septicémie apparaît alors une méningite staphylococcique purulente, d'allure grave, et qui pourtant guérit en 10 jours avec un traitement pénicilliné (1.720.000 U.O. intra-musculaires et 85.000 U.O. intra-rachidiennes, au total).

- le deuxième cas (A... M.) concerne un homme de 36 ans qui fit une méningite staphylococcique le 23ème jour de l'évolution d'une septicémie. Le malade reçut, pendant 27 jours, un traitement mixte pénicilliné (5.000.000 U.O. en intra-musculaires et 570.000 en intra-rachidiennes, au total) et sulfamides (98 g. au total). Une rechute survint au 5ème jour du traitement, après diminution des sulfamides de 8 à 4 g., malgré 400.000 unités de pénicilline par voie générale et 30.000 unités par voie rachidienne; finalement, la guérison définitive fut acquise en 27 jours. L'association pénicilline-sulfamides a donc été d'une grande utilité dans ce cas.

Néanmoins, TENG et MELENEY (93) sont moins optimistes, puisque les cinq cas qu'ils ont observés en 1949 ont tous résisté à la pénicilline et n'ont guéri qu'avec la bacitracine (Cf. p. 48).

Pour combattre les manifestations pulmonaires des staphylococcies, les antibiotiques les plus divers ont été également employés. FLOREY (34) reste toujours fidèle à la pénicilline : il cite 61 cas dans lesquels on déplora seulement 4 cas mortels, alors qu'en 1938 BULLOWA et GLEICH avaient enregistré 35,6 %

de cas mortels sur 59 cas; il admet cependant que "parfois la pénicilline n'empêche pas l'évolution vers la suppuration"; mais qu'il faut savoir espérer toutefois la guérison; car il cite un cas de guérison complète et sans séquelles, obtenue après trois ans d'évolution. JANBON et ses collaborateurs rapportent un cas de septicémie staphylococcique avec image de miliaire pulmonaire (44) dont le germe était pénicillino-résistant et terramycino-sensible; et qui fut guérie avec la terramycine.

MERIEL insiste sur l'avantage de l'antibiothérapie par voie endobronchique couplée avec la voie générale (74) : il obtint ainsi une guérison après 2 mois de traitement. Dans sa thèse (8), BLONDET préconise finalement l'emploi d'une association complexe :

- pénicilline et streptomycine par voie intra-musculaire;
- chloramphénicol ou auréomycine par voie buccale;
- et, en cas de pleurésie purulente ou de pyopneumothorax, la pénicilline "in situ" (200 à 500.000 U.O.).

En ce qui concerne les endocardites à staphylocoques, nous citerons largement un important travail de LEVINSON, GRIFFITH et PEARSON (55). Pendant 3 ans, de 1947 à 1949, ils traitèrent 64 cas d'endocardites, dont 46 à streptocoques et 18 à staphylocoques : ils eurent à déplorer 20 % de décès avec les streptocoques et 66 % avec les staphylocoques; 9 furent dûs au staphylocoque doré (coagulase positive) et 9 au staphylocoque blanc (coagulase négative) (cf. p. 7).

Il y eut 6 cas mortels à staphylocoques dorés : la mort survint chaque fois en moins de 3 semaines avec des abcès et infarctus multiples (myocarde, foie, rein, rate). Signalons que, parmi les cas mortels, l'un était sensible à 0,1 U.O./cm³ de pénicilline; mais cette sensibilité passa à 60 U.O./cm³ en deux semaines; un autre cas mortel, résistant à la pénicilline (plus de 180 U.O./cm³), mais sensible à l'auréomycine (5 γ/cm³), vit cette sensibilité monter à 40 γ/cm³ en 10 jours avec un traitement comprenant 1 g. d'auréomycine intraveineux toutes les six heures.

Parmi les 3 cas guéris, 2 le furent avec l'auréomycine (sensibilité : 1 γ/cm³), après échec de la pénicilline (sensibilité supérieure à 180 et 200 U.O./cm³); le 3ème cas guérit avec la pénicilline seule (sensibilité : 0,2 U.O./cm³).

Dans les endocardites à staphylocoques blancs, il y eut également 6 cas mortels; mais l'évolution fut plus lente (3 semaines à 10 mois); la mort survenant dans tous les cas par défaillance cardiaque; ce qui confère à ces germes un caractère moins virulent qu'aux staphylocoques dorés. Cinq fois le germe était résistant à la fois à la pénicilline (1 à 100 U.O./cm³) et à la streptomycine (25 à 250 γ/cm³). Parmi les 3 cas guéris, deux fois la pénicilline fut active (0,1 et 0,5 U.O./cm³); une fois l'auréomycine (1 γ/cm³) après échec de la pénicilline (3 U.O./cm³).

En plus de ces cas, les auteurs relatent 3 autres observations d'endocardites à st. albus où le germe était pénicillino-résistant (6 à 180 U.O./cm³), mais qui guérissent avec l'auréomycine (1 à 2 γ/cm³).

La seule réserve que l'on puisse faire sur ce travail intéressant est l'écartement systématique dans lequel a été tenu le chloramphénicol; ce qui limite les médicaments actifs à deux: la pénicilline, ou sinon l'auréomycine. Rappelons toutefois que la mortalité reste élevée (66 %).

MATTHEW signale, lui aussi (73); deux cas d'endocardites dues à un staphylocoque blanc coagulase-négative. Malgré une sensibilité à la pénicilline de 1 U.O. par cm³; cet antibiotique fut inactif; et les deux malades moururent; dans un des cas, une péricardite (complication rare des endocardites bactériennes subaiguës) fut trouvée être la conséquence de très nombreux infarctus du myocarde.

Pour insister sur l'allure bien particulière de ces endocardites staphylococciques, nous citerons l'observation de HOLZMAN (42) concernant le cas d'une endocardite évoluant à bas bruit sans pétéchies, sans splénomégalie et sans fièvre; et seulement révélée par de vagues phénomènes rhumatismaux au niveau des doigts: on porta le diagnostic de rhumatisme cardiaque subaigu et le malade ne reçut pas d'antibiotiques. La mort survint rapidement, alors que le vrai diagnostic était porté grâce à une hémoculture positive (poussant après 15 jours d'étuve) et après la vérification nécropsique. L'auteur conclut sur la nécessité de traiter par les antibiotiques; outre les endocardites bactériennes subaiguës, les malades ayant une fièvre rhumatismale subaiguë active; même si les hémocultures sont négatives. L'allure torpide de l'infection, dans cette observation, rappelle le cas des méningites pauci-microbiennes (Cf. p. 60).

Nous terminerons ce bref aperçu général par des manifestations staphylococciques considérées comme d'ordre plus chirurgical.

Les staphylococcies rénales ont certainement été heureusement influencées par les antibiotiques. CIBERT (22) écrit que "avant la pénicilline, le traitement chirurgical était nécessaire dans 79 % des cas; depuis il n'est nécessaire que dans 40 % : ce pourcentage ne comprend que les cas hospitalisés; donc étant exclus les cas guéris spontanément (8 % environ) ou traités efficacement en ville par la pénicilline" ou les autres antibiotiques. Néanmoins, les antibiotiques ne peuvent agir que sur les péri-néphrites non suppurées et les foyers corticaux peu volumineux : ils ne peuvent résorber le pus; un phlegmon péri-néphrétique requiert donc le drainage chirurgical. De toutes façons, les antibiotiques sont le complément nécessaire à une intervention.

Les antibiotiques ont certes amené également un progrès important dans le traitement, jusqu'ici chirurgical, des ostéomyélites staphylococciques. Mais les auteurs ne sont guère d'accord sur le choix de l'antibiotique à prescrire. A une séance de l'Académie de Chirurgie, CHIGOT et MOLES (21) ne rapportent que 2 cas mortels sur 115 cas d'ostéomyélite aiguë; et recommandent, en l'absence de notions bactériologiques précises, l'association streptomycine-chloramphénicol. A la même séance, au contraire, FEVRE préconise une association complexe pénicilline-streptomycine-auréomycine. Néanmoins, l'ostéomyélite reste une maladie de foyer : le rôle des antibiotiques est peut-être surtout de juguler les poussées bactériémiques et de prévenir la dissémination à partir de ces foyers. Il n'en demeure pas moins que, si, dans l'ensemble, on enregistre une importante baisse des cas mortels avec les antibiotiques, ceux-ci échoueront souvent dans le traitement de ces ostéomyélites; surtout s'ils sont peu bactéricides. Cette note pessimiste est illustrée par les résultats que cite LAURENCE : en 2 ans et sur 54 cas, il a eu 4 cas mortels; bien que la sensibilité aux antibiotiques soit favorable dans 3 de ces cas.

Que faut-il conclure de ce panorama général des traitements antibiotiques proposés par les différents auteurs, dans des affections en définitive aussi graves que les staphylococcies?

Une chose est certaine, c'est qu'on ne peut pas jouer la vie du malade sur une partie de chance, en lui administrant un antibiotique, sans avoir fait préalablement une mesure de la sensibilité du germe.

Cette étude purement bactériostatique est-elle suffisante? Nous ne le pensons pas : plusieurs exemples, et notamment lorsqu'il existe un foyer peu accessible au courant circulatoire (endocarde, os), nous ont montré que l'usage d'antibiotiques actifs "in vitro" était absolument insuffisant pour guérir le malade.

Il faut donc faire une étude du pouvoir bactéricide de l'antibiotique, cette étude prenant toute sa valeur dans la recherche de l'association antibiotique de choix, qui seule sera susceptible d'éviter une résistance rapide du germe.

Nous allons voir, dans le chapitre suivant, l'application de cette étude, mise au point par René MARTIN et CHABBERT à l'hôpital Pasteur, à nos observations personnelles.

- C h a p i t r e I I I -

OBSERVATIONS CLINIQUES

APPLICATIONS DE LA RECHERCHE DU POUVOIR

BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS.

Nous avons réuni dans ce chapitre quatorze observations de staphylococcies graves; la plupart empruntant d'ailleurs la forme d'une septicémie vraie.

Sept de nos malades ont été suivis au cours de l'année 1952 dans le service du Docteur René MARTIN à l'hôpital Pasteur; les sept autres observations ont pu être réunies grâce à l'obligeance de Messieurs les Chefs de Service de divers Hôpitaux parisiens qui nous ont permis de grouper les éléments nécessaires à leur rédaction. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre gratitude et accepter nos respectueux remerciements.

Les études bactériologiques concernant les différentes souches de staphylocoques isolées de ces malades, ont été réalisées; tant dans le laboratoire de Bactériologie Générale du Docteur DUMAS à l'Institut Pasteur; que dans le laboratoire de l'hôpital de l'Institut Pasteur, sous la direction du Docteur CHABBERT : nous le remercions bien vivement des résultats qu'il nous a confiés et des renseignements qu'il a pu nous donner au sujet de sa technique.

Nos quatorze malades ont été classés en quatre catégories dans l'ordre suivant :

- 3 malades guéris rapidement par l'emploi de l'association antibiotique de choix.
- 4 malades qui ont eu une amélioration nette avec ce traitement; mais dont la guérison fut longue ou impossible à obtenir.
- 3 cas mortels mais où il n'existait pas d'association de choix efficace.

Pour ces 10 malades, nous pourrions donc dire que, dans l'ensemble, il y a parallélisme entre les résultats cliniques obtenus et ceux que permettait de prévoir le laboratoire.

Au contraire, la dernière catégorie groupe 4 cas qui eurent une évolution fatale malgré l'emploi d'associations d'antibiotiques qui se montraient très actives in vitro.

°
° °

Une des premières applications de la technique de CHABBERT fut faite à une malade du Professeur DONZELOT, atteinte d'une endocardite bactérienne résistant depuis de longs mois au traitement antibiotique. Cette observation a été publiée à la Société Médicale des Hôpitaux et dans la Semaine des Hôpitaux de Paris (30 bis).

OBSERVATION n° 1

Mademoiselle Anne de L..., âgée de 18 ans, est adressée par le Professeur JOUVE au Professeur DONZELOT, et entre dans le service de celui-ci le 23 Octobre 1949. Elle présente une persistance du canal artériel avec fièvre depuis quatre mois. Les examens pratiqués à Marseille ont décelé, après plusieurs hémocultures négatives, un entérocoque très résistant à la pénicilline.

L'examen révèle l'existence d'un souffle continu à renforcement systolique, maximum dans les 2ème et 3ème espaces, à irradiation claviculaire gauche prédominante, et une accentuation du 2ème bruit au foyer pulmonaire. L'électrocardiogramme montre un axe de QRS à + 60°, une durée de QRS de 9/100 de seconde, des dérivations précordiales normales. À la radioscopie, le cœur est modérément augmenté, et il existe une légère saillie de la partie haute de l'arc moyen. L'épreuve à l'éther est négative.

L'évolution fébrile se poursuit entre 37° et 38°, avec de rares clochers à 39°. Il n'existe aucun autre symptôme clinique de maladie d'Osler. L'examen hématologique révèle une anémie discrète à 3.690.000 avec formule blanche normale. Les

protides totaux sont de 79 g. (58 g. de sérum-albumine; 21 g. de globuline). La vitesse de sédimentation est élevée (50 mm. à la première heure). Il n'existe pas de signes rénaux. Le fond d'oeil est normal. Les hémocultures pratiquées dans le service restent négatives.

Sur la foi de l'hémoculture positive de Marseille; on établit une perfusion de pénicilline (50.000.000 d'unités chaque jour). Aucune amélioration n'étant observée; l'intervention chirurgicale est décidée et pratiquée le 19 Novembre; par le Professeur d'ALLAINES qui fait une ligature à la soie et au coton d'un canal artériel long de 1 cm. environ et 1 arge de plus de 1 cm.

A la suite de l'intervention; la température est redevenue normale. Mais quinze jours après, la courbe thermique s'élève à nouveau et atteint 40°. Peu après, on constate à nouveau l'existence d'un souffle continu, et, dans les trois mois qui suivent, on assistera à deux ordres de complications : complications cardiaques et reprise de l'évolution infectieuse.

Sur les complications cardiaques, nous serons brefs : on observe, dans les mois qui suivent, la constitution sur les clichés radiographiques d'une tumeur battante et expansive de la partie haute de l'arc moyen. Une nouvelle thoracotomie est pratiquée par le Professeur d'ALLAINES, le 8 Juillet : elle met en évidence une ectasie aorto-pulmonaire battante, expansive, grosse comme une prune, qui paraît prête à se rompre. Il existe une importante réaction inflammatoire médiastinale. On se limite à la thoracotomie exploratrice. Malgré ces complications, l'état fonctionnel cardiaque reste relativement satisfaisant.

La description de l'évolution infectieuse nous retiendra longuement.

Dès la reprise de la fièvre; les hémocultures ont décelé; à trois reprises; la présence d'un staphylocoque doré; celui-ci n'est sensible in vitro qu'à une concentration très élevée de pénicilline (40 unités par cm³). L'histoire ultérieure est dominée par l'évolution prolongée de cette septicémie; et par les essais thérapeutiques qui sont faits pour la réduire.

1°- Une perfusion de 50.000.000 d'unités de pénicilline n'entraîne aucune modification.

- 2°- L'association à la pénicilline de 3 grammes de streptomycine amène une chute thermique; mais cinq jours après l'arrêt du traitement, la température remonte.
- 3°- On associe alors à la pénicilline l'auréomycine; à raison de 2 g. par jour; cette association entraîne une chute spectaculaire de la température qui devient normale en quarante-huit heures. Mais la suspension de l'auréomycine entraîne, malgré la continuation de la pénicilline, une repositivation de l'hémoculture.
- 4°- L'association de streptomycine et de terramycine provoque également une chute immédiate de la fièvre avec négativation des hémocultures; ce traitement est poursuivi douze jours; neuf jours après son arrêt, les signes de septicémie reparaissent.
- 5°- Pendant les dix mois suivants, le traitement antibiotique consistera en l'absorption isolée d'auréomycine; les résultats sont alors les suivants :

Dès qu'on institue le traitement, la fièvre tombe; l'hémoculture devient négative; l'apyrexie se prolonge pendant toute la durée du traitement; dès que celui-ci est arrêté, la fièvre remonte à 40° et l'hémoculture redevient positive dans un délai qui ne dépasse jamais cinq jours. On essaie divers aménagements de ce traitement : absorption de fortes doses (4 g. par jour) sans résultat; prolongation très longue du traitement, sans résultat; on recherche la dose minima d'auréomycine capable d'assurer l'apyrexie et de maintenir les hémocultures négatives; cette dose est de 1 g. environ.

Le remplacement de l'auréomycine par la terramycine; l'adjonction d'anatoxine staphylococcique n'amènent pas non plus de résultats.

- 6°- Devant l'insuccès partiel du traitement par l'auréomycine, on décide d'entreprendre une étude très précise de la sensibilité du germe, étude faite par le Dr CHABBERT. Elle concerne le pouvoir bactériostatique et le pouvoir bactéricide de chaque antibiotique isolé et des divers antibioti-

ques associés, et donne les résultats suivants :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE																									
<u>Pénicilline</u> : Souche résistante, productrice de pénicillinase.																										
<u>Streptomycine</u> : Souche sensible (3 γ /cm ³)																										
<u>Auréomycine</u> : Souche sensible (0,5 γ /cm ³)																										
<u>Chloramphénicol</u> : Souche sensible (6 γ /cm ³)																										
<u>Terramycine</u> : Souche sensible (0,3 γ /cm ³)																										
	<table><tr><td></td><td>P</td><td>S</td><td>C</td><td>T</td></tr><tr><td>P</td><td>+</td><td>0,1</td><td>10</td><td>100</td></tr><tr><td>S</td><td></td><td>0,1</td><td>0,01</td><td>0,01</td></tr><tr><td>C</td><td></td><td></td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>T</td><td></td><td></td><td></td><td>10</td></tr></table>		P	S	C	T	P	+	0,1	10	100	S		0,1	0,01	0,01	C			10	10	T				10
	P	S	C	T																						
P	+	0,1	10	100																						
S		0,1	0,01	0,01																						
C			10	10																						
T				10																						
	(en % de survivants).																									
<u>ASSOCIATION DE CHOIX</u> : streptomycine plus auréomycine (ou terramycine ou chloramphénicol)																										

a) Action bactériostatique :

Avec tous les antibiotiques, sauf la pénicilline, la croissance du germe est inhibée; les concentrations nécessaires sont voisins de la concentration sanguine habituelle pour le chloramphénicol, nettement inférieures pour les trois autres antibiotiques actifs.

b) Action bactéricide des antibiotiques isolés :

Cette action est étudiée à partir de la concentration nécessaire pour obtenir un effet bactériostatique; elle est étudiée également pour des concentrations plus importantes. C'est la streptomycine qui, à la concentration optima de 10 γ /cm³ (taux facilement réalisable dans le sang), laisse le moins de survivants (0,1 %). Mais aux concentrations étudiées, aucun antibiotique ne manifeste un pouvoir bactéricide total.

c) Etude des associations d'antibiotiques :

Cette étude est pratiquée en associant les antibiotiques deux à deux, puis trois à trois et à doses progressives. L'action bactériostatique n'est pas supérieure à celle des antibiotiques pris isolément. Par contre, on obtient un effet bactéricide presque total (0,01 % de survivants), en associant la streptomycine aux antibiotiques du groupe II, et avec des concentrations à peine supérieures aux taux bactériostatiques de chaque antibiotique pris isolément. On n'a pas étudié le pouvoir bactéricide à des concentrations plus élevées.

Ces résultats biologiques conduisent à instituer à partir du 4 Janvier 1951 un traitement antibiotique associant 2,50 g. d'auréomycine et 2,50 g. de chloramphénicol à 2,50 de streptomycine par vingt quatre heures. Ce traitement est poursuivi pendant quarante cinq jours, réserve faite d'un arrêt de cinq jours (entre le 25ème et le 30ème jour) rendu nécessaire par l'apparition de vomissements.

Comme avec l'auréomycine utilisée isolément, l'apyrexie est obtenue dès la mise en jeu du traitement, mais elle se maintient ensuite de façon permanente après l'arrêt de celui-ci.

Une pyurie à colibacilles a été observée au cours de cette période et a cédé facilement au traitement habituel.

La malade a reçu au total :

Auréomycine	851,50 g.
Streptomycine	134 g.
Terramycine	112 g.
Chloramphénicol	105 g.
Pénicilline	2.601.000.000 d'unités,

sans qu'on ait noté aucun symptôme toxique dû aux antibiotiques, mis à part de petits signes d'intolérance gastrique. Les examens hématologiques et rénaux sont restés normaux; une stomatite a coïncidé à plusieurs reprises avec la prescription de l'auréomycine et disparu avec son arrêt. Une alopecie totale s'est développée plusieurs mois après la suspension de la thérapeutique.

Un an après l'arrêt du traitement, la malade reste guérie de son évolution infectieuse.

Cette observation est passionnante à plus d'un titre. Nous n'envisagerons pas ici les problèmes d'ordre cardiologique posés par cette endocardite greffée sur un canal artériel persistant et qui s'est compliquée, après la cure chirurgicale, d'une grosse ectasie aorto-pulmonaire, sans que le fonctionnement cardiaque soit par trop perturbé.

Par contre, l'évolution infectieuse nous retiendra quelque temps. Cette endocardite fut causée vraisemblablement par l'entérocoque trouvé dans l'hémoculture de Marseille : le traitement antibiotique longtemps poursuivi fut incapable de stériliser les lésions endocarditiques. Mais sous son action se produisit une modification de la flore bactérienne (CHABBERT : 14) : l'entérocoque fut remplacé par un staphylocoque producteur de pénicillinase, dont l'origine est sans doute intestinale, et dont la virulence aurait été accrue considérablement, semble-t-il, par les hautes doses de pénicilline prescrites. Ce fut cette souche de staphylocoque qui remplaça l'entérocoque qui ne joua ainsi qu'un rôle tout temporaire.

Le pouvoir bactériostatique de l'auréomycine sur ce staphylocoque semble démontré à l'évidence lorsqu'on considère l'action spectaculaire mais transitoire du médicament, et ceci pendant huit mois. Par contre, l'association synergique d'un antibiotique bactéricide comme la streptomycine avec les antibiotiques du groupe II, ne laissait que 0,01 % de survivants, ce qui est le propre d'une action bactéricide puissante : après un mois de ce traitement, la malade guérit définitivement de son endocardite qui évoluait depuis dix-huit mois.

OBSERVATION n° 2

Le 17 Septembre 1952, la jeune Annie POI ..., âgée de trois mois et demi, entre dans le service du docteur SEMELAIGNE, à l'hôpital Saint-Joseph, pour ostéomyélite aiguë.

Ce nourrisson est né le 28 Mai 1952, de parents bien portants, et après un accouchement normal; il est nourri au sein et croît régulièrement.

Cependant, il présente vers le milieu du mois d'Août un épisode aigu, avec fièvre élevée, en rapport avec une otite double qui doit être opérée. Après quelques jours, tout rentre

dans l'ordre; mais le 14 septembre; la température remonte; et l'on constate un gonflement au niveau du bras gauche : la région est oedématisée et très douloureuse. L'enfant reçoit alors 1 million d'unités de pénicilline par jour en injections intramusculaires. Deux jours après; la fièvre ne cédant pas et les signes locaux s'aggravant; l'hospitalisation est décidée.

À son entrée; le 17 Septembre; le nourrisson est pâle; abattu et légèrement dyspnéique; la température est à 39°4; avec un pouls en rapport.

L'examen révèle une atteinte ostéomyélitique importante de l'extrémité supérieure de l'humérus gauche : il existe une importante réaction périfocale : la peau est rouge; chaude et luisante et toute la région est oedématisée et très douloureuse. La radiographie montre l'existence d'une fracture spontanée de l'humérus; de plus; l'os est atteint de façon globale dans sa partie supérieure par le processus infectieux (pandiaphysite); l'articulation a été également touchée par extension de proche en proche; le cartilage conjugal flotte dans le pus. Tous les mouvements actifs du bras sont impossibles; et la mobilisation passive de l'épaule est très douloureuse.

De plus; l'enfant présente sur la partie antérieure gauche du thorax une tuméfaction inflammatoire due à une atteinte de plusieurs cartilages costaux.

La radiographie pulmonaire montre l'existence; à la partie supérieure du poumon droit; de deux infiltrats parenchymateux centrés chacun; sur une image bulleuse.

L'examen somatique est par ailleurs normal.

Il existe une anémie légère (3.100.000 G.R.); mais une nette leucocytose (18.720 G.B. dont 60 % de polynucléaires neutrophiles). Les urines ne contiennent pas d'albumine; on y trouve quelques rares hématies et d'assez nombreuses cellules vésicales dans le culot de centrifugation; mais pas de pus.

Une ponction est faite dans l'abcès ostéomyélitique du bras gauche; elle ramène du pus franc contenant de très nombreux cocci Gram positif qui; à la culture; se révèlent être des staphylocoques pathogènes. L'isolement de ce germe permet de faire de suite un antibiogramme qui donne les résultats suivants :

Pénicilline :	souche résistante	
Streptomycine:	"	"
Auréomycine :	"	"
Chloramphénicol:	"	"
Terramycine :	"	"

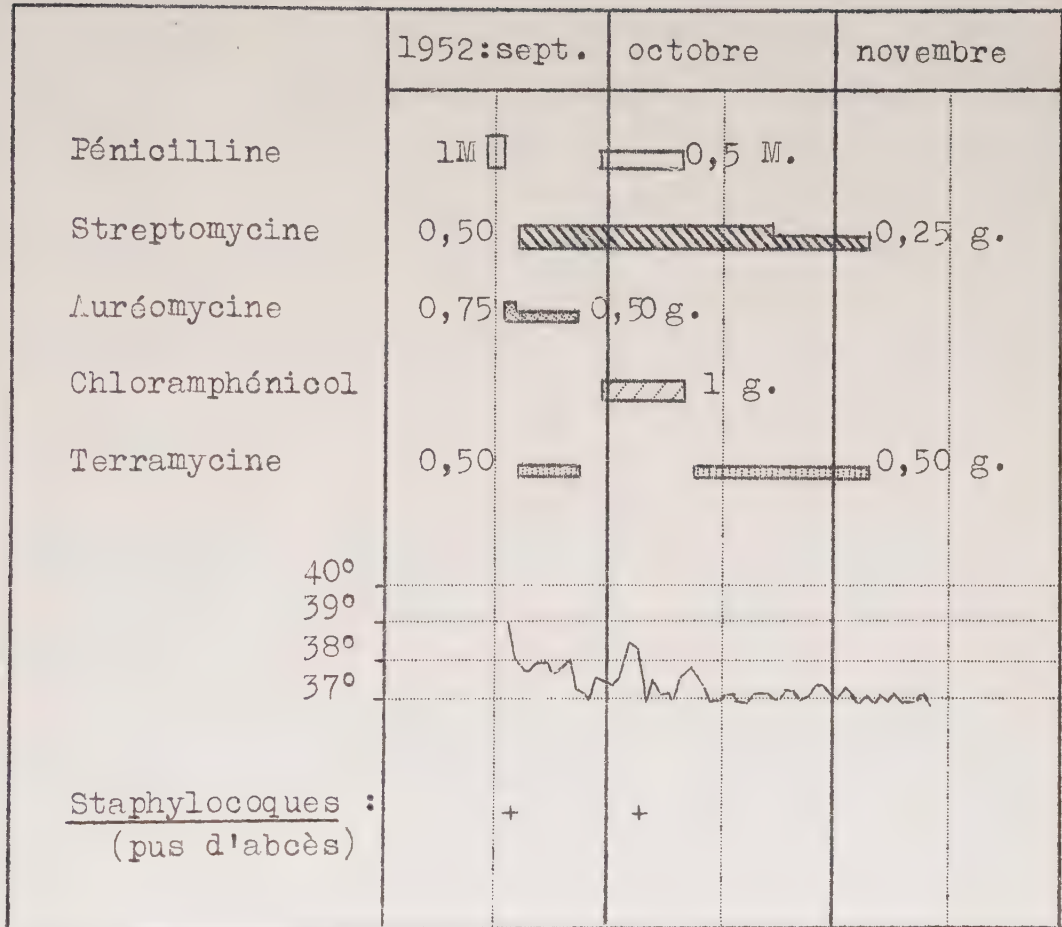
Dès son entrée dans le service, on administre à l'enfant 0,75 g. par jour d'auréomycine. Lorsque le résultat de l'antibiogramme est connu, on associe alors la streptomycine et la terramycine avec l'auréomycine, chaque antibiotique étant donné à la dose quotidienne de 0,50 g. D'autre part, le bras est immobilisé en bonne position; les abcès sont ponctionnés régulièrement et l'on injecte localement de petites quantités de pénicilline et de streptomycine.

Avec le traitement institué, la température s'abaisse tout de suite à 38°, puis oscille, les jours suivants, entre 37°4 et 38°; l'état général s'améliore progressivement. Le 26 Septembre, la température est presque normale, et les antibiotiques sont arrêtés, sauf la streptomycine qui est toujours donnée à la dose journalière de 0,50 g. (Cf. fig.)

Mais quelques jours après, la température remonte à nouveau, et trois autres foyers d'ostéomyélite se déclarent au niveau du fémur gauche et des tibias droit et gauche. Le 30 Septembre, on associe alors à la streptomycine, 500.000 unités de pénicilline et 1 g. de chloramphénicol par jour pendant onze jours.

Malgré cette association antibiotique complexe, la température ne cède pas et atteint même 39° les 3 et 4 Octobre. A cette date, les lésions costales se sont améliorées; sur la radiographie pulmonaire, les deux images bulleuses précédemment visibles ont disparu. Par contre, les radiographies osseuses des différents segments atteints donnent d'importants renseignements :

- côtes : pas d'altérations osseuses visibles;
- membre supérieur droit : normal;
- membre supérieur gauche : image de pandiaphysite de l'humérus; la fracture est immobilisée en bonne position;
- membre inférieur droit : fémur intact; décollement périosté de l'extrémité inférieure du tibia;
- membre inférieur gauche : foyer à l'extrémité supérieure du fémur; pandiaphysite du tibia avec abcès



OBSERVATION N° 2 : Poi...

(Septicémie avec ostéites multiples)

- N.B. - Dans ce schéma et les schémas suivants, les courbes de température ont été tracées d'après une température "moyenne", calculée entre celle du matin et celle de la fin de l'après-midi.

Les membres nouvellement atteints sont immobilisés. L'abcès tibial gauche est ponctionné, et l'on isole encore, du pus évacué, une souche de staphylocoques dorés. Cette souche est confiée au laboratoire de l'Hôpital Pasteur. Son comportement vis-à-vis des antibiotiques est le suivant :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE			
<u>Pénicilline</u> : souche résistante; productrice de pénicillinase;	P	S	C	T
<u>Streptomycine</u> : souche limite, (5 γ /cm ³)	100	0,01	1	1
<u>Auréomycine</u> : souche sensible (2 γ /cm ³)	S	0,1	0,01	0,01
<u>Chloramphénicol</u> : souche limite (10,6 γ /cm ³)	C		10	1
<u>Terramycine</u> : souche sensible (0,7 γ /cm ³)	T			100
(en % de survivants)				
<u>ASSOCIATION DE CHOIX</u> : -soit pénicilline-streptomycine; synergie dépendant de la production de pénicillinase "in vivo". - soit streptomycine-chloramphénicol. - soit streptomycine-terramycine.				

Cependant, le 11 Octobre, la température est remontée une fois de plus au dessus de 38°. On décide alors d'interrompre la pénicilline et le chloramphénicol qui se sont montrés inactifs (production de pénicillinase dans l'organisme), et l'on associe avec la streptomycine, à nouveau la terramycine (0,50 g. par jour).

En deux jours, la température est redevenue normale; et s'y maintient les jours suivants; l'état général s'améliore nettement et rapidement. Les ponctions et injections locales d'antibiotiques sont espacées, et bientôt arrêtées. Les membres sont mobilisés successivement et progressivement : la

jambe gauche est soumise à une extension au zénith pendant plusieurs jours.

La température reste toujours normale : le 23 Octobre; la dose journalière de streptomycine est abaissée à 0,25 g. Le traitement est ainsi poursuivi jusqu'au 5 Novembre. L'enfant sort du service le 12 Novembre 1952; en apparence guérie de sa staphylococcie; mais le pronostic fonctionnel demeure lourdement grevé par les déformations des membres.

En Avril 1953, la guérison de l'enfant reste acquise sur le plan infectieux. L'avenir fonctionnel paraît d'ailleurs moins compromis depuis que l'on a constaté la bonne reconstitution de l'humérus gauche et l'intégrité de l'articulation scapulo-humérale gauche; enfin, la croissance des membres inférieurs semble normale, quoique légèrement accélérée cependant du côté gauche; sans doute par irritation du cartilage conjugal.

L'allure évolutive de cette staphylococcie avec foyers ostéomyélitiques multiples nous semble refléter très exactement l'action des différents antibiotiques sur ce staphylocoque producteur de pénicillinase. En effet, le traitement a consisté :

1°- en cures de pénicilline; manifestement inactives; malgré l'association synergique "in vitro" avec la streptomycine; nous pensons que cette production de pénicillinase par le germe a été particulièrement importante dans cette staphylococcie où les nombreux foyers d'ostéomyélite réalisaient des concentrations bactériennes locales très fortes.

2°- en cures de streptomycine associée à l'auroéomycine et à la terramycine; cette combinaison réalisant l'association de choix fortement bactéricide (0,01 % de survivants). La première cure de ce traitement fut nettement efficace; mais semble-t-il donnée pendant un temps trop bref. La deuxième cure fut par contre radicale.

OBSERVATION n° 3

Il s'agit d'un malade hospitalisé dans le service du Professeur AUBIN à l'Hôpital Lariboisière pour parotidite infectieuse.

Le 8 Octobre 1952; le malade est admis pour un état infectieux sévère. La température est à 39°; le malade frissonne. Il se plaint de douleurs dans la région cervicale et d'une grande difficulté pour ouvrir la mâchoire.

L'examen montre en effet une parotidite bilatérale volumineuse : les loges parotidiennes sont tuméfiées; la peau est rouge; tendue; la région est très douloureuse au palper.

La formule sanguine montre 4.000.000 de G.R. et 17.000 G. B. dont 82 % de polynucléaires neutrophiles. On ne fait pas d'hémocultures.

Le traitement institué consiste en l'association de pénicilline (1.000.000 U.O. par jour) et streptomycine (1 g. par jour). Ce traitement est prescrit pendant une huitaine de jours sans aucun résultat; ni sur la fièvre; ni sur l'état général; ni sur la parotidite.

Aux fins de l'analyse bactériologique; un prélèvement de pus est fait à l'orifice du canal de Sténon.

Le traitement antibiotique est modifié. On donne alors au malade 2 g. par jour de chloramphénicol par voie rectale. En 24 heures, on constate une nette diminution de la tuméfaction parotidienne; et la température descend vers 37°5 - 38°.

L'analyse du pus parotidien a permis d'isoler un staphylocoque doré; dont la souche est confiée au Dr CHABBERT. Sa sensibilité est la suivante :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE
<u>Pénicilline</u> : souche résistante productrice de pénicillinase;	
<u>Streptomycine</u> : souche résistante;	
<u>Auréomycine</u> : souche résistante.	
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensible (3,6 γ /cm ³).	
<u>Terramycine</u> : souche sensible.	
	(en % de survivants)

Dès que ces résultats sont connus, le malade reçoit en plus de son chloramphénicol (2 g. par jour), un million d'unités de pénicilline par jour en injections intra-musculaires.

En 24 heures, la température atteint 37°; le malade retrouve un état général très bon. Les signes locaux s'amendent eux aussi très vite, et la parotidite s'efface complètement en deux jours.

L'association antibiotique est poursuivie seulement pendant cinq jours au bout desquels le malade sort guéri du service.

Cette parotidite staphylococcique bilatérale est évidemment une affection relativement peu grave, puisque, grâce au traitement, elle n'a pas donné de métastases infectieuses à distance. Mais néanmoins elle montre que la production de pénicillinase par le germe n'a pas empêché la synergie (faible d'ailleurs) qui existait entre le chloramphénicol et la pénicilline d'agir dans l'organisme infecté. La bonne vascularisation du tissu glandulaire a peut-être aussi permis un apport local d'antibiotique suffisant pour stériliser le

foyer staphylococcique. L'absence d'action de l'association pénicilline-streptomycine a bien été confirmée par les tests du laboratoire.

°
° °

Le groupe des quatre malades suivants se distingue par l'action relativement peu bactéricide de l'association de choix indiquée par le laboratoire, et qui laisse au moins 0,1 à 1 % de survivants, ou bien dont l'action synergique est dépendante de la production de la pénicillinase dans l'organisme.

Pour ces quatre malades, l'association de choix prescrite semble toutefois avoir constitué le meilleur traitement antibiotique possible. Mais la guérison ne sera acquise que dans la mesure où l'organisme sera capable de tuer les nombreux survivants (1 sur 1.000 ou davantage).

OBSERVATION n° 4

Le 22 Novembre 1952, le jeune HUI..., âgé de 8 ans, entre dans le service du Docteur LAMY, aux Enfants-Malades.

Après un banal furoncle siégeant à l'avant-bras et datant du mois précédent, le début réel de la maladie remonte à une dizaine de jours. En effet, le 11/11, l'enfant ressent quelques frissons et présente une diarrhée. Cinq jours après, il se plaint de douleurs abdominales à type de coliques, et de quelques céphalées, sans insomnie; il perd l'appétit et paraît amaigri. Le 18 Novembre, une simple chute dans la neige, occasionne une violente douleur au niveau de la hanche gauche. L'enfant reste couché; la température monte rapidement.

Le 21 Novembre, le médecin de famille est appelé : la température est à 39°5 et l'enfant délire; il se plaint de violentes myalgies. L'examen montre une angine rouge et une éruption généralisée faite d'éléments érythémateux de type urticarien. L'hospitalisation du malade est aussitôt décidée.

A son entrée, le 22 Novembre, l'enfant est pâle, amaigri

et s'agite incessamment dans son lit; la température est à 40°. Il se plaint de myalgies intenses au niveau des jambes et des cuisses. Il mobilise ses membres inférieurs très difficilement; cependant il n'existe pas de paralysies et les réflexes rotuliens et achilléens sont conservés.

On note d'une part, un exanthème fait de quelques éléments maculeux congestifs de 5 m/m. de diamètre, répartis sur l'ensemble du corps, et d'autre part, des ecchymoses au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure droite, du genou droit et de la crête tibiale droite.

Par ailleurs, on retrouve l'angine érythémato-pultacée. L'examen cardio-pulmonaire ne montre rien d'anormal, la radioscopie pulmonaire est normale.

Le lendemain, 23 novembre, l'enfant est toujours hypersthénique avec quelques mouvements carphologiques; il est, de plus, nettement obnubilé et présente un léger plafonnement des yeux. On note enfin une incontinence d'urine avec globe vésical; une nette raideur de la nuque vient compléter ce tableau alarmant.

Une hémoculture est faite et permettra d'isoler un staphylocoque doré pathogène. Par contre, une ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien hémorragique, restant rose clair après centrifugation; le culot de centrifugation ne montre que des hématies et pas de cellules blanches, ni de germes; les cultures restent stériles; la constitution chimique du liquide est pratiquement normale. Les urines obtenues par sondage, sont légèrement troubles, et dans le culot de centrifugation, on trouve des leucocytes nombreux, quelques cylindres granuleux et dix hématies par champ, mais pas de germes. La numération sanguine dénombre 4.000.000 de globules rouges et 30.600 globules blancs dont 62 % de polynucléaires. La cutiréaction et les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Dans la soirée, la température atteint 40° et l'enfant a des hallucinations. Le lendemain, il est très pâle avec une cyanose des extrémités; les pupilles sont en mydriase; le pouls est à 180; la raideur de la nuque est plus marquée que la veille mais le liquide céphalo-rachidien garde les mêmes caractères.

Le 25 novembre; la température est moins élevée (38°6); et l'enfant répond aux questions. On découvre une douleur à la palpation de la fosse lombaire gauche; en rapport avec une grosse masse perceptible à bout de doigt par le toucher rectal. La formule sanguine est de 4.040.000 globules rouges et de 16.000 globules blancs dont 72 % de polynucléaires.

Le lendemain; la température est à 36°; des signes cardio-pulmonaires apparaissent; quelques râles crépitants à la base du poumon gauche et un assourdissement des bruits du coeur avec une matité cardiaque sensiblement augmentée.

Le 27 novembre; ces signes se précisent; on entend aux deux temps cardiaques un frottement péricardique; très net à la base; mais moins bien perçu à la pointe. De plus une phlébite; sans doute favorisée par les nombreuses perfusions sous-cutanées reçues; se déclare au membre inférieur gauche; qui est envahi par un oedème dur; ne prenant pas le godet; avec cyanose cutanée.

Une radiographie pulmonaire montre à ce moment une ligne bordante pleurale gauche et la surface de l'ombre cardiaque est nettement augmentée. Une ponction péricardique ramène un liquide légèrement hémorragique mais qui reste stérile à la culture; la cytologie de ce liquide est faite d'une prédominance de polynucléaires altérés. Une hémoculture; faite ce jour; est; par contre encore positive avec un staphylocoque doré pathogène.

Une ponction lombaire ramène un liquide hémorragique qui coagule rapidement; la cytologie n'est encore faite que d'hématies; sans cellules blanches. Une ponction sous-occipitale montre un liquide qui a des caractères analogues.

Les jours suivants; la température reste entre 37° et 38°; la raideur méningée diminue peu à peu; le frottement péricardique persiste; sauf à la pointe; des signes d'épanchement pleural se manifestent à la base gauche: submatité remontant dans l'aisselle; diminution du murmure vésiculaire; et souffle tubopleural. Deux ponctions pleurales successives ont ramené un liquide amicrobien; d'une richesse cellulaire moyenne; mais comprenant 82 % de polynucléaires légèrement altérés. Les cultures de ces liquides restent stériles. Le 30 novembre; la numération sanguine donne 3.460.000 globules rouges (avec 70 % d'hémoglobine) et 16.400 leucocytes dont 78 % de polynucléaires

neutrophiles; on note de plus une nette anisochromie et une certaine proportion de cellules jeunes (normoblastes 1 %; cellules souches 1 %; myélocytes 4 %). Un myélogramme est fait le 2 décembre et se montre normal; avec cependant une légère augmentation de la proportion des cellules jeunes.

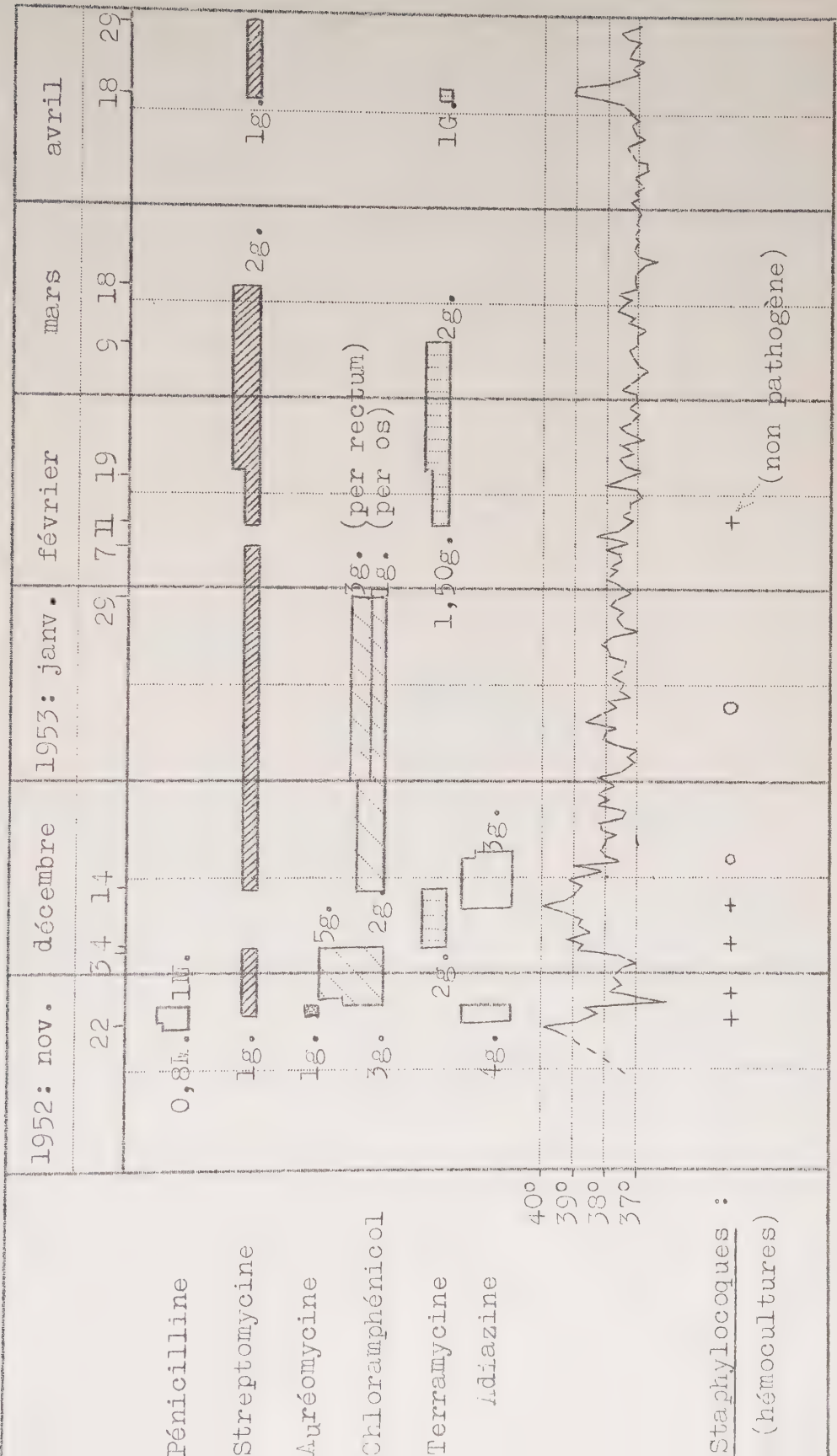
Le 4 décembre; la température s'élève à nouveau à 39° tandis que débute une phlébite du membre supérieur gauche. Le lendemain une nouvelle hémoculture permet de retrouver encore un staphylocoque doré. Deux jours après; c'est au tour du membre inférieur droit d'être envahi par un oedème dur qui va rétrocéder heureusement en quelques jours; en même temps que celui du membre supérieur gauche.

Au contraire; le membre inférieur gauche reste envahi par un oedème dur important; la peau est cyanosée; la partie supérieure de la cuisse est nettement douloureuse en une zone où la chaleur locale est plus intense. La mobilisation passive des deux membres inférieurs est possible; il n'y a pas d'adénopathies inguinales.

Le 11 décembre; alors que la température atteignait 40°; l'hémoculture est encore positive avec un staphylocoque doré.

Le 17 décembre; une radiographie de la cuisse confirme le diagnostic d'ostéomyélite du fémur gauche; on note un fuscau périosté avec aspect grignoté de la corticale. L'enfant est aussitôt mis dans un plâtre qui est bien supporté. Le lendemain; la température reste élevée mais l'hémoculture est; pour la première fois; négative. Les urines sont hématuriques et dans le culot de centrifugation; on trouve en abondance des cylindres granuleux. Le foie est augmenté de volume et débordé nettement le rebord costal.

Les jours suivants; la température s'abaisse aux alentours de 38°. L'hématurie se reproduit une fois; mais les cultures d'urine restent négatives. L'intensité du frottement cardiaque est très variable; disparaissant provisoirement pour réapparaître quelques jours après; la surface de l'ombre cardiaque reste nettement augmentée sur la radiographie. L'ostéomyélite du fémur gauche va en s'améliorant très lentement; cette amélioration étant confirmée par les signes radiologiques. La pleurésie reste stationnaire; quoique les cultures du liquide pleural soient encore négatives.



OBSERVATION N° 4 : Hui... (septicémie avec polysérite et ostéite)

Donc, après un mois de maladie, il semble que la septicémie ait évolué pour son propre compte, non influencée par la thérapeutique. Celle-ci fut pourtant établie en tenant compte de deux antibiogrammes faits à partir des souches de staphylocoques dorés isolées des différentes hémocultures :

- Le 27/11/52 : Staphylocoque doré pathogène :

résistant	à la pénicilline	
"	" l'adiazine	
sensible	à la streptomycine	++
"	" l'auréomycine	+++
"	au chloramphénicol	+++
"	à la terramycine	+++

- Le 11/12/52 : Staphylocoque doré :

résistant	à la pénicilline	
sensible	à la streptomycine	+++
"	" l'auréomycine	+
"	au chloramphénicol	+++
"	à la terramycine	+

Dans ce traitement complexe furent ainsi prescrits successivement (doses quotidiennes) :

- pénicilline (1 million U.O.) et adiazine (4 g.) associés pendant quatre jours.
- puis streptomycine (1 g.) associée d'abord à 1 g. d'auréomycine pendant deux jours, puis à 3 et 5 g. de chloramphénicol pendant neuf jours.
- Ces médicaments sont à leur tour remplacés par 2 g. de terramycine, prescrite d'abord seule, puis associée à nouveau à 4 g. d'adiazine.
- enfin, la terramycine est arrêtée après 9 jours, et on institue une deuxième fois l'association streptomycine (1 g.) et chloramphénicol (2 g.) à partir du 4 décembre 1952.

Vers la fin de décembre, quel est, sur l'évolution infectieuse de la maladie, le bilan de ce traitement antibiotique poursuivi depuis plus d'un mois? A ce sujet, l'allure de la courbe thermique est assez démonstrative (cf. fig.) : on note en effet deux poussées fébriles nettement individualisées. La

première, du 15 au 25 novembre, correspond au début clinique de la maladie; il semble difficile de dire, au milieu du "cocktail" antibiotique compliqué que reçut l'enfant à cette période, à quel antibiotique ou à quelle association revient l'effet salubre sur la température. Le deuxième épisode fébrile correspond à une "reprise" de la maladie entre le 4 et le 18 décembre. Il paraît indiscutable que, dans cette reprise de la maladie, la cessation de la streptomycine, au moins, entre pour une bonne part.

Dès que la prescription de streptomycine est reprise, associée au chloramphénicol (antibiotique qui semble ici cliniquement synergique avec la streptomycine), la courbe thermique s'infléchit à nouveau vers 37°. Cependant, elle se stabilise entre 37°5 et 38°5. Aussi une souche des staphylocoques dorés pathogènes isolée antérieurement d'une hémoculture du malade est adressée, le 24/12/52, au Docteur CHABBERT à l'Inst. Pasteur, pour qu'il en fasse une étude approfondie de sa sensibilité vis-à-vis des antibiotiques. Les résultats parviennent bientôt, confirmant le bien-fondé de la thérapeutique actuelle :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE			
Pénicilline : souche résistante productrice de pénicillinase.	P	S	C	T
Streptomycine : souche sensible (3,5 γ /cc).	P	100	10	10
Auréomycine : souche sensible (1,8 γ /cc).	S	10	0,1 à 1	1
Chloramphénicol : souche sensible (7 γ /cc).	C		10	10
Terramycine : souche sensible (1,6 γ /cc).	T			10
(en % de survivants)				
ASSOCIATION DE CHOIX : 1 - Streptomycine + chloramphénicol				
2 - Streptomycine + terramycine				
ou Streptomycine et auréomycine.				

Nous voyons donc que, pour ce germe, l'effet bactéricide "in vitro" est loin d'être total, puisque la meilleure association laisse environ 1 % de germes survivants. Néanmoins se basant sur ces résultats, le traitement en cours (streptomycine + chloramphénicol), traitement bien supporté par le petit malade, est poursuivi sans interruption pendant tout le mois de janvier 1953. Toutefois la dose journalière de chloramphénicol est légèrement augmentée (1 g. par voie buccale et 3 g. en suppositoires).

Avec ce traitement, l'état général du malade s'améliore lentement. Le 29/12/52, l'hémogramme est à 2.970.000 globules rouges (60 % d'hémoglobine) et 6.000 leucocytes (dont 64 % de polynucléaires). Pendant le mois de janvier 1953, la température se tient généralement entre 37°4 et 38°, avec quelques pointes, soit vers 37°, soit vers 39°.

Au milieu du mois, l'enfant fait un épisode grippal avec toux et rhino-pharyngite; la matité n'a pas tendance à diminuer, le frottement pleural gauche reste très intense. Le 12 janvier, cependant, la numération sanguine est meilleure : 3.920.000 hématies (70 % d'hémoglobine) et 5.200 leucocytes (dont 48 % de polynucléaires), et une hémoculture faite le même jour reste négative.

Le 16 janvier, l'enfant est envoyé en consultation de chirurgie; on ne constate alors aucune amélioration de son ostéomyélite; le décollement périoste persiste sur toute la hauteur de l'os; aussi prévoit-on encore un mois de plâtre.

Le 17 janvier, surviennent quelques accidents d'intoxication au chloramphénicol: vomissements, enduit noirâtre sur la langue, baisse importante des granulocytes (3.200 le 22 janvier et 1.800 le 29 janvier).

Aussi arrête-t-on aussitôt le chloramphénicol (29/1). La radiographie du fémur gauche montrait cependant des signes favorables : épaissement du périoste, réduction du canal médullaire, absence de séquestres visibles. Les vomissements et les signes sanguins continuent d'évoluer pendant quelques jours (les hématies sont tombées à leur tour à 2.070.000); des troubles du rythme cardiaque (rythme à trois temps avec troisième bruit holosystolique) se manifestent pendant quelques jours.

Cependant, avec la seule streptomycine, l'amélioration se poursuit, tant sur les radiographies que sur les lames de sang (4.770.000 hématies avec 80 % d'hémoglobine, 5.800 leucocytes avec 45 % de polynucléaires). Aussi arrête-t-on tout traitement antibiotique le 7 février.

Quatre jours après, on assiste à une nouvelle montée thermique (38°6) pendant laquelle on met en évidence, dans l'hémoculture, des staphylocoques non pathogènes. On reprend alors le traitement antibiotique en associant cette fois streptomycine (1 g. puis 2 g. par jour) et terramycine (1 G.50 puis 2 g. par jour). En plus, on ajoute un traitement général intensif (gluconate de calcium, vitamine D à hautes doses, vitamine C, acide phosphorique et enfin quelques transfusions de 50 cm³ chacune).

Avec ce traitement, l'état général s'améliore; la température se maintient entre 37° et 37°6; la formule sanguine est bonne; et la radiographie faite au moment où l'on changeait le plâtre, montre un début de calcification. Le 9 mars, la terramycine est arrêtée. Vu l'état de faiblesse et la cachexie de l'enfant, les chirurgiens ne veulent pas intervenir sur le foyer osseux et conseillent l'extension continue pour remplacer le plâtre désormais mal supporté. Le 18 mars, l'enfant, quoique n'ayant pas repris de poids, est plus vivant et a plus d'appétit; la température et la formule sanguine sont normales; la streptomycine est arrêtée à son tour.

Le 25 mars, la numération sanguine dénombre 5.140.000 hématies et 9.800 leucocytes dont 52 % de polynucléaires. Une radiographie osseuse montre une coxa-vara importante du fémur. Le 15 avril, une analyse cyto-bactériologique des urines, montre d'assez nombreux cristaux, mais de rares hématies et leucocytes, et pas de germes.

Le 18 avril, la température remonte à 39°2; avec des frissons. Un ictère avec présence de sels biliaires dans les urines; évolue en outre du 15 avril au 23 avril, suivi le 29 avril d'une hématurie macroscopique. L'association streptomycine-terramycine est reprise (1 g. par jour de chaque); et un plâtre large est fait à nouveau après extension maxima préalable. On isole de l'hémoculture un germe qui est identifié comme un pneumocoque, sensible seulement à l'auréomycine. D'ailleurs, la température retombe en 48 heures et seules les injections de streptomycine sont poursuivies pendant 11 jours au total.

L'évolution se poursuit ainsi depuis six mois, sans que les antibiotiques aient pu stériliser ce foyer d'ostéomyélite, malgré leur action indubitable sur les phénomènes d'ordre septicémique (température, hémoculture). De plus, il existe une intoxication importante contre laquelle le thérapeute reste impuissant et dont l'origine, soit médicamenteuse (chloramphénicol notamment), soit microbienne (toxine staphylococcique) est bien difficile à préciser.

Quoiqu'il en soit, le pronostic de cette staphylococcie reste une inconnue; le malade ne devant plus attendre la guérison que de ses propres défenses organiques.

Cette septicémie a revêtu à l'origine une forme très grave avec syndrome neurologique; hémorragie méningée; pyurie, pleurésie, péricardite. Pendant un mois (15 novembre - 15 décembre); elle évolua sous cette forme, en deux poussées successives, jugulées toutes deux par une association de streptomycine avec le chloramphénicol (la deuxième fois, l'adiazine semble également avoir joué un rôle favorable). La terramycine employée seule n'a eu aucune action.

À partir du 15 décembre environ, les signes septicémiques disparaissent peu à peu; mais l'état général reste grave : une ostéomyélite du fémur gauche se précise cliniquement. Pour lutter contre ce foyer localisé et mal vascularisé, il faut trois mois d'antibiothérapie intensive avec association de la streptomycine avec le chloramphénicol puis avec la terramycine; cette dernière association devant amener la guérison du processus infectieux.

En définitive; c'est bien une des deux associations de choix préconisées par le laboratoire qui seule a pu guérir le malade; l'évolution très prolongée de la maladie se comprenant par :

- 1°- la forme très grave de l'affection chez un enfant de 8 ans;
- 2°- le faible pouvoir bactéricide de l'association de choix qui laissait 1 % de survivants environ;
- 3°- enfin le caractère profond et mal vascularisé du foyer ostéomyélite secondaire.

OBSERVATION n° 5

Monsieur Péc..., instituteur, âgé de 27 ans, entre dans le service de l'hôpital de l'Institut Pasteur le 30/9/52 pour état infectieux sévère.

Le début de la maladie, chez un homme jusque là bien portant, remonte à une quinzaine de jours; en effet, vers le 15 septembre environ, le malade présente, après un traumatisme dû au port de souliers mal supportés, un anthrax du gros orteil droit avec léger oedème local.

Cet anthrax se guérit mal malgré les soins locaux : le pus ne se collecte pas, et en quelques jours l'oedème envahit progressivement la jambe droite, en même temps que la température atteint peu à peu, puis dépasse 39°.

Le malade est alors hospitalisé le 30 septembre sans avoir reçu de traitement antibiotique.

A son entrée, on est en présence d'un malade très pâle et très asthénisé : il présente une polypnée marquée. La température atteint 39°2, avec un pouls à 110 en rapport.

A l'examen de la jambe, on découvre un anthrax de la face dorsale du gros orteil droit, anthrax actuellement en voie de guérison, sans bourbillon visible. L'oedème de la jambe a pratiquement disparu.

Le malade se plaint d'un point de côté de la base droite, région où l'on découvre une matité postérieure, avec diminution du murmure vésiculaire et quelques râles sous-crépitaux.

Il présente en outre des douleurs vives, spontanées, dans la région de la hanche droite et du coude gauche, avec une certaine impotence fonctionnelle : la mobilisation active augmente les douleurs mais est néanmoins possible. Les radiographies confirment l'intégrité des articulations elles-mêmes : il s'agit de phénomènes inflammatoires péri-articulaires, avec régions tuméfiées, chaudes, et très empâtées.

L'abdomen, et notamment les fosses lombaires, sont souples; le foie déborde légèrement le rebord costal et la rate est nettement palpable. L'auscultation cardiaque est normale et la tension artérielle est à 12/7.

À l'entrée, le malade a 3.500.000 G.R. et 16.000 G.B. dont 81 % de polynucléaires. Deux hémocultures, pratiquées successivement le 30/9 et le lendemain, resteront négatives. La radiographie pulmonaire montre de petites calcifications disséminées, et, au dessus du cul-de-sac costo-diaphragmatique droit, une série d'opacités non homogènes à limites arrondies, inégales et juxtaposées.

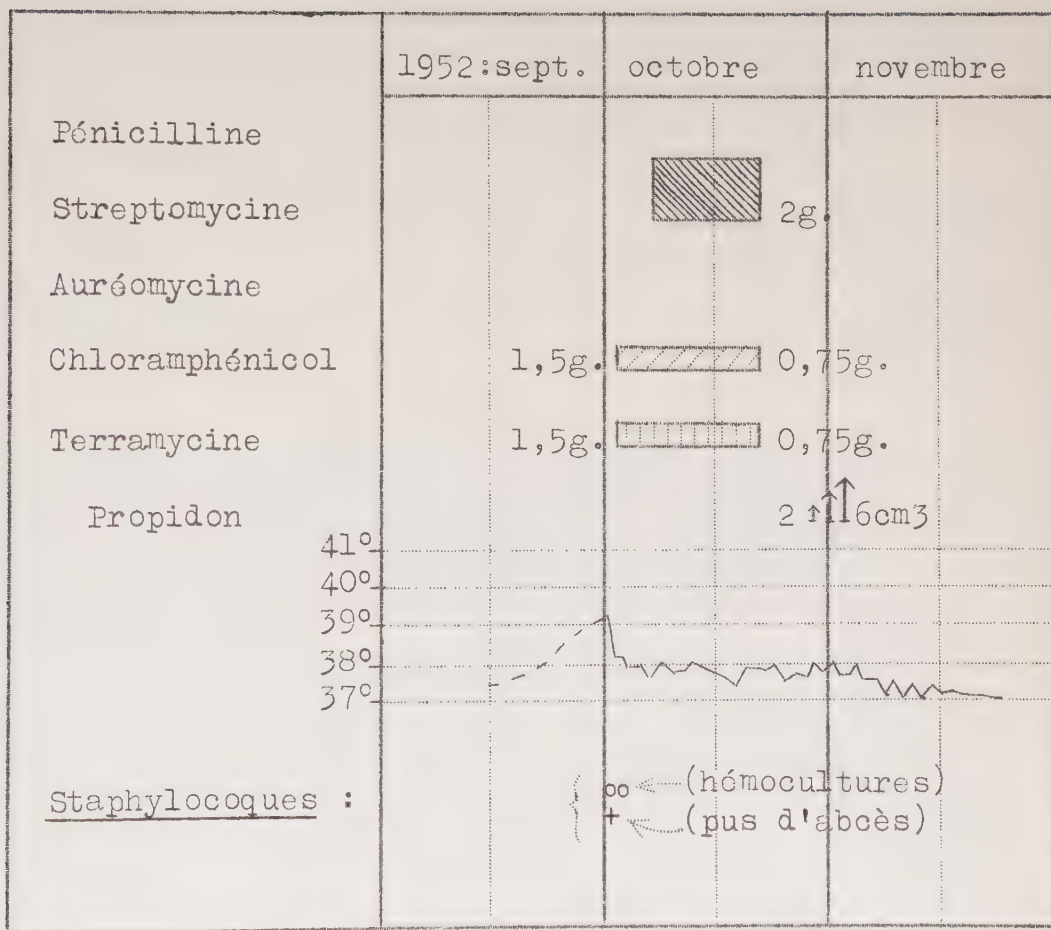
Le malade est mis à un traitement général (extraits hépatiques, ouabaïne) avec une association d'antibiotiques : chloramphénicol (1,50 g. par jour), terramycine (1,50 g. par jour). Avec ce traitement, la température descend et se stabilise à 37°6 - 38°.

Le 7 Octobre, nous parvenons du laboratoire les résultats définitifs concernant une souche de staphylocoques dorés isolés de l'anthrax de l'orteil du malade. La sensibilité de ce germe est la suivante :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE			
Pénicilline : souche résistante productrice de pénicillinase.	P	S	C	T
Streptomycine : souche sensible (1,9 γ /cm ³)	P 10	0,1 à 1	0,1 à 1	0,1 à 1
Auréomycine : souche échappant au traitement	S	0,1 à 1	0,1 à 1	0,1 à 1
Chloramphénicol : souche à sensibilité limite (11,5 γ /cm ³)	C		10	10
Terramycine : souche sensible (2,6 γ /cm ³).	T			50
	(en % de survivants)			

ASSOCIATION DE CHOIX : La streptomycine seule est la plus active; associée aux autres antibiotiques l'effet est indifférent. On pourra donc employer :

- soit streptomycine + chloramphénicol ou auréomycine ou terramycine pour éviter une résistance toujours possible à la streptomycine (0,1 à 1 % de survivants)
- soit pénicilline + chloramphénicol ou terramycine, l'effet de cette synergie dépendant de la production de pénicillinase "in vivo".



OBSLRVATION N° 5 : Péc...

(septicémie avec foyers pulmonaires
et abcès péri-articulaires)

En conséquence, on ajoute le 7/10/52, à l'association chloramphénicol-terramycine déjà prescrite, la dose de 2 grammes par jour de streptomycine.

Pendant quelques jours l'état du malade s'améliore; la leucocytose du 8/10/52 n'est plus qu'à 8.600 globules blancs, mais vers le 13 octobre, le malade se plaint de plus en plus de sa hanche droite. De fait, se collecte dans la région rétro-trochantérienne un abcès où la ponction permet de retirer quelques gouttes de pus. De ce pus, on isolera encore un staphylocoque doré. A ce moment-là, la leucocytose atteint son maximum, soit 17.600 dont 75 % de polynucléaires, et la vitesse de sédimentation monte à 110 mm. en une heure.

Cependant, tout rentre dans l'ordre peu à peu, le malade déclare se **s**entir mieux. Les images pulmonaires de la base droite se sont atténuées, la leucocytose retombe à 11.000. Aussi le 22 octobre, la streptomycine est arrêtée, et les autres antibiotiques sont donnés à moitié dose pendant encore quatre jours.

Le malade a repris 3 Kilos en quelques jours, et déclare se mieux porter. Néanmoins après un traitement antibiotique intense et ayant duré en tout 23 jours, la guérison n'est pas acquise : la température oscille encore entre 37°2 et 37°8; le 28 octobre, la vitesse de sédimentation est encore de 90 mm. en une heure avec 13.400 globules blancs.

Pour essayer de stériliser les derniers foyers purulents existant, on pratique trois injections de Propidon à doses croissantes (2, 4 et 6 cm³); doses qui sont bien supportées et ne modifient que peu la courbe de température. Dans les jours suivants, le malade grossit encore de 2 kilos, la température s'infléchit lentement vers la normale (36°8 - 37°4); la sédimentation tombe à 22 mm. le 7/11, et la leucocytose à 9.800 (dont 58 % de polynucléaires) le 10 Novembre 1952.

Le malade quitte le service le 15/11/52 considéré comme guéri. Il est actuellement en parfaite santé.

L'évolution clinique de cette staphylococcie est simple : à la suite d'une plaie infectée d'un orteil, s'est déclarée une lymphangite du membre inférieur, qui est à l'origine d'une staphylococcie qui se localisa secondairement dans le poumon d'une part, et dans le tissu conjonctif et musculaire de

certaines régions périarticulaires d'autre part. Contre le staphylocoque responsable, aucun antibiotique ne fut nettement bactéricide (la streptomycine laissant encore 0,1 à 1 % de survivants), et aucune synergie ne fut trouvée; dans ces conditions, l'association prescrite ne put en aucune façon guérir rapidement le malade, son action favorable étant surtout d'ordre "bactériostatique".

OBSERVATION n° 6

Le jeune Joël B ... âgé de 17 mois entre dans le service de l'hôpital Pasteur le 7/10/52.

Il s'agit d'un enfant qui est atteint depuis son enfance d'une furonculose rebelle.

En dehors de toute poussée furonculeuse, alors que le sujet paraissait en bonne santé, se manifeste le 23 septembre 1952 un état fébrile assez accusé : la température qui était d'abord stationnaire à 38°, monte brusquement à 40° et s'y maintient avec de grandes oscillations; l'état général de l'enfant s'altère rapidement, malgré l'absence de tous signes objectifs, si ce n'est une diarrhée modérée. Le médecin de famille institue alors le 29 septembre un traitement pénicilliné. Mais devant la persistance de la température, on décide l'hospitalisation.

A son entrée, le 7 octobre, le petit malade est pâle et présente quelques lésions discrètes des muqueuses labiales. L'examen ne révèle aucun signe otitique ou méningé; l'auscultation pulmonaire est normale. L'abdomen est ballonné mais souple, sans défense de la paroi; les selles sont assez fréquentes, liquides et très fétides. La rate n'est pas accessible. Au niveau des fesses, on note des lésions de folliculite et de nombreuses cicatrices d'anciens furoncles.

Dès son arrivée le malade est mis à l'association streptomycine (0,75 par jour)-terramycine (1g par jour). Le 13 octobre 1952, le laboratoire donne les résultats de l'étude d'une souche de staphylocoques dorés isolée de l'hémoculture faite

à l'entrée de l'enfant dans le service :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE			
Pénicilline : souche résistante productrice de pénicillinase	P	S	C	T
Streptomycine : souche sensible (1 γ , 1/cm ³)	P +	10	1	1
Auréomycine : souche sensible (0,9 γ /cm ³)	S	0,1	0,1 à 1	0,1 à 1
Chloramphénicol : souche sensible (4 γ /cm ³)	C		10	10
Terramycine : souche sensible (0,7 γ /cm ³)	T			10
(en % de survivants)				
ASSOCIATION DE CHOIX : la streptomycine seule semble le meilleur antibiotique (résistance possible)				

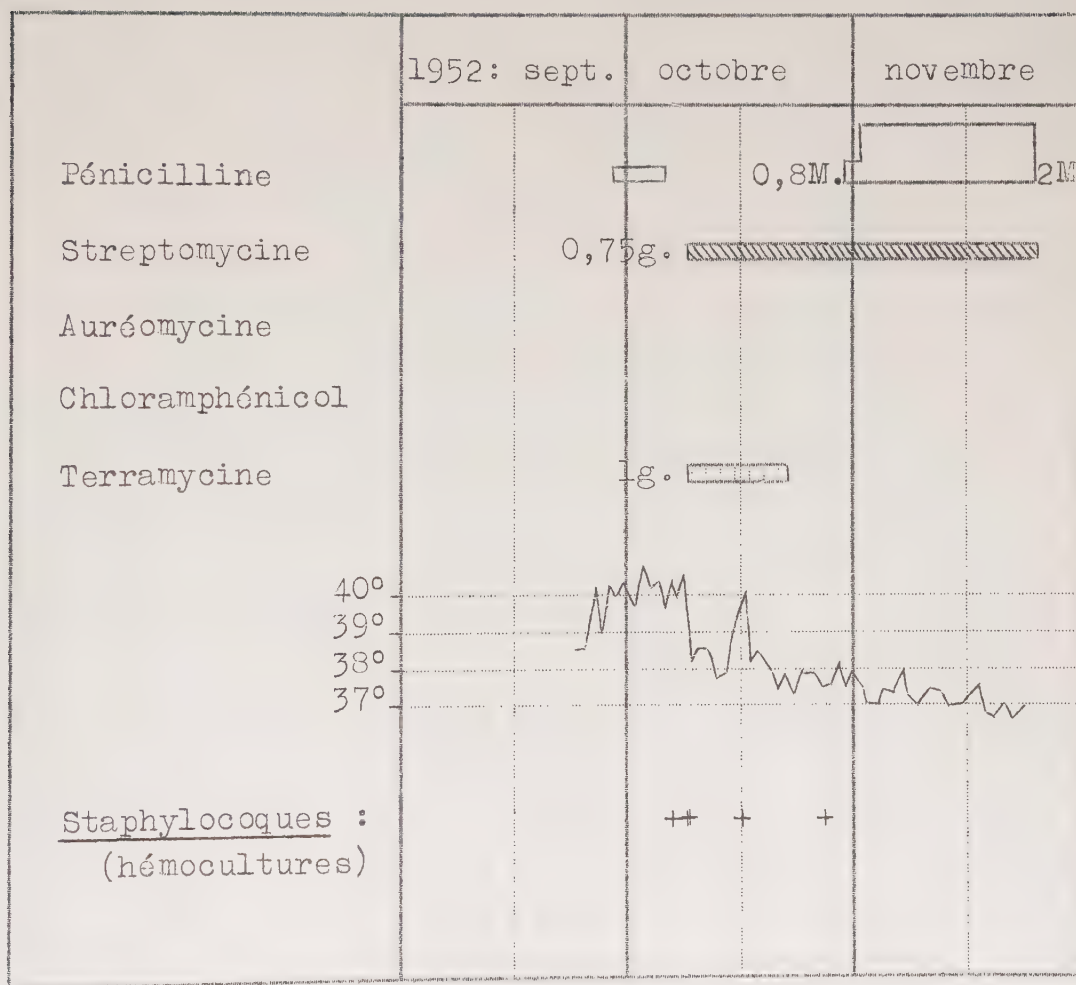
Il s'agit donc d'un staphylocoque pénicillino-résistant mais sensible aux autres antibiotiques : cependant, sauf pour la streptomycine, le pouvoir bactéricide est faible. Le traitement est donc poursuivi sous la même forme (streptomycine-terramycine).

Sous l'action de celui-ci, l'état du malade semble s'améliorer : la diarrhée s'atténue, la température descend régulièrement vers la normale, la leucocytose qui était à 19.800 à l'entrée, s'est abaissée à 17.000 puis 14.000.

Cependant, le 14 octobre, la température monte progressivement pour atteindre 40° le 16 au soir : les selles redeviennent diarrhéiques et verdâtres et il apparaît à l'auscultation pulmonaire des râles sous-crépitaants disséminés, plus abondants aux bases, tandis que la radiographie pulmonaire montre des images arrondies, bulleuses, à centre clair, de 10 à 15 mm. de diamètre, au nombre de quatre à cinq à la base droite, mais beaucoup plus nombreuses et plus largement réparties à gauche.

177

- 92 bis -



OBSERVATION N° 6 : Joël B...

(septicémie avec foyers pulmonaires récidivants)

L'hémoculture du 16 octobre est encore positive; et on isole à nouveau un staphylocoque doré.

En quelques jours, sans modification du traitement, tout rentre dans l'ordre : les signes pulmonaires s'amendent, la température atteint 37° le 22 octobre, jour où l'on cesse l'administration de terramycine et où l'on réduit la dose quotidienne de streptomycine à 0,50 g.

Cependant le 25 octobre, l'enfant fait une deuxième rechute semblable quoique moins importante que la première, avec nouvelle atteinte pulmonaire : l'hémoculture est encore positive. Il s'agit toujours d'un staphylocoque doré, mais qui a une sensibilité aux antibiotiques assez différente :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE				
<u>Pénicilline</u> : souche résistante productrice de pénicillinase					
<u>Streptomycine</u> : sensibilité limitée : (4,3 γ /cm ³)					
<u>Auréomycine</u> : sensibilité limitée : (3,7 γ /cm ³)					
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensible (4,9 γ /cm ³)					
<u>Terramycine</u> : souche sensible (2,6 γ /cm ³)					
<u>Sulfamides</u> : souche résistante aux 4 sulf. usuels					
		P	S	C	T
	P	+	0,1	10	10
	S		100	1	1
	C			10	10
	T				10
	(en % de survivants)				
ASSOCIATION DE CHOIX : Pénicilline - streptomycine					

En conséquence on associe au 0,50 g. de streptomycine quotidien, 500.000 puis 2 millions d'unités journalières de pénicilline et cela pendant 16 jours.

L'état du malade s'améliore alors rapidement : la leucocytose se maintient entre 7500 et 8000; la température se stabili-

se entre 37° et 37°5; l'enfant prend 2 kilos en un mois; l'hémoculture du 7 novembre est négative.

Le traitement est arrêté le 14 novembre et le jeune enfant guéri quitte le service le 22 novembre 1952.

Cette observation rapporte le cas d'une septicémie staphylococcique compliquée de lésions pulmonaires récidivantes, survenant chez un jeune enfant. Tous les auteurs sont d'accord pour souligner la fréquence des pneumopathies staphylococciques bulleuses, particulièrement chez le nourrisson chez qui les formes pulmonaires sont d'ailleurs souvent très graves. Cependant Mademoiselle GRUMBACH et BLONDET (39) après en avoir étudié avec précision l'aspect histologique, estiment que la production de telles bulles pulmonaires constitue une étape favorable dans l'évolution des staphylômes pulmonaires. Notre observation semble bien confirmer cette hypothèse : en effet la constatation radiologique des bulles pulmonaires chez cet enfant correspond avec la brusque défervescence qui eût lieu le 18 octobre, et qui fut suivie de la guérison du malade en un mois environ.

Cette observation soulève également un problème d'ordre bactériologique : il est vraisemblable en effet que les deux souches de staphylocoques du 13 et du 25 octobre sont différentes; car les antibiogrammes de ces deux germes sont par trop dissemblables.

Il est bien difficile de préciser le rôle qu'ont joué ces deux souches dans l'affection. Contre le premier germe, aucun antibiotique, ni aucune association antibiotique n'étaient nettement bactéricides : aussi le traitement streptomycine - terramycine, qui laissait subsister 0,1 % de survivants, n'empêcha pas la "reprise" de la maladie. Contre le deuxième germe, par contre, la synergie pénicilline-streptomycine fit merveille : il faut croire alors que la production de pénicillinase dans l'organisme ne fut pas très forte.

OBSERVATION n° 7

Monsieur PEY Electricien; âgé de 51 ans; entre dans le service du Professeur KOURILSKY, le 31 mai 1952, pour pneumopathie aiguë évoluant depuis une quinzaine de jours et aucunement influencée par les antibiotiques administrés.

Le début de l'affection remonte à la première quinzaine de mai. Il est marqué par une sensation de fatigue, un état subfébrile; avec des sueurs nocturnes; puis, le 11 mai, survient une forte poussée thermique à 39°5, sans signes fonctionnels à ce moment; le médecin appelé découvre à l'auscultation un foyer pulmonaire à la base gauche. Il prescrit des sulfamides.

Mais la température ne cède pas; au contraire une rhinorrhée purulente et sanglante va s'installer, et s'accompagner d'obstruction nasale et de sécheresse de la gorge; toutefois, il n'y a pas de dysphagie.

Quelques jours plus tard; le malade revoit son médecin qui constate un syndrome pleurétique de la base gauche et fait une ponction exploratrice : mais celle-ci reste blanche.

On essaie alors; pendant deux jours; un traitement associant 400.000 unités de pénicilline et 1 g. de streptomycine; la fièvre résiste à ce traitement; de même qu'à la prise de 0,50 g. par jour d'auréomycine administrée ensuite pendant 12 jours. Cependant les signes pulmonaires s'étendent; et l'on décide l'hospitalisation du malade. Celui-ci est alors envoyé dans le service du professeur KOURILSKY, à l'hôpital St-Antoine; le 31 mai 1952, soit 15 jours environ après le début de sa maladie.

À son entrée; la pâleur; l'asthénie et la température à 38°5 traduisent l'état infectieux du malade. Il est; de plus; légèrement dyspnéique; et respire très difficilement par le nez. Il présente une expectoration muco-purulente et striée de sang; qui semble venir davantage du cavum que des bronches.

L'examen pulmonaire; normal à droite; montre à gauche; l'existence d'un syndrome pleurétique postérieur de la base; avec matité; abolition des vibrations vocales et diminution du murmure vésiculaire; en outre; de nombreux râles crépitants sont entendus dans toute l'étendue de l'hémithorax gauche.

Une nouvelle ponction exploratrice ne ramène toujours pas de liquide.

La radiographie pulmonaire montre des images de condensation bien limitées, à contours arrondis, au nombre de deux à gauche et de trois à droite, dont l'une particulièrement nette est de la taille d'une pièce de 5 frs. On note également des images de bronchio-alvéolite, surtout nettes aux deux bases et particulièrement à droite. Enfin, un comblement du cul-de-sac gauche qui est très flou, irrégulier, surélevé, mais sans niveau liquide visible.

L'étiologie de ces lésions pulmonaires n'est pas évidente au premier examen : aussi cherche-t-on par des examens de laboratoire à préciser le diagnostic causal.

Avant tout, des examens répétés de crachats sont pratiqués sans permettre de trouver des bacilles de Koch; par contre, il est possible d'isoler facilement de ces crachats et à plusieurs reprises un staphylocoque pathogène.

L'examen du culot urinaire (le 31/5/52) met en évidence des signes objectifs d'atteinte rénale : on trouve en effet des cylindres hyalins et granuleux, de nombreux leucocytes et hématies, des cellules épithéliales et des cocci gram positif qui se révèlent être à la culture une souche pathogène de staphylocoques dorés.

Par ailleurs, un examen O.R.L. (Dr. BOITEUX) donne les résultats suivants : présence dans la fosse nasale droite d'un moule fibrino-hématique recouvrant toute la muqueuse de la cloison; au dessous, cette muqueuse, saignante, d'aspect tomenteux, présente de multiples petits nodules et fait penser à la possibilité de lupus. Sur le pilier antérieur de l'amygdale droite, on note une ulcération superficielle de deux centimètres de diamètre, d'allure serpiginieuse et extensive, saignant au porte-coton.

L'étiologie staphylococcique pure de ces lésions locales naso-pharyngées est parfaitement possible. Un prélèvement nasal a d'ailleurs confirmé la présence d'un staphylocoque doré pathogène. Il faut toutefois noter que la formation de fausses membranes d'origine staphylococcique est un fait bien atypique pour ce germe.

Enfin le laboratoire fournit d'autres renseignements : la formule sanguine dénombre 3.850.000 globules rouges et 12.480 globules blancs, dont 77 % de polymorphes; la vitesse de sédimentation est de 87 et 117 mm. les 1ère et 2ème heures. Une hémoculture pratiquée le 12/6/52 est négative.

L'interrogatoire du malade va apporter quelques éclaircissements sur l'origine de sa maladie. Il semble en effet que l'on puisse attribuer le point de départ de cette staphylococcie à une rhinite fébrile; au cours de laquelle la température atteignit 39°, et qui céda en quelques jours avec une médication symptomatique. Elle date du mois de mars 1952; c'est-à-dire deux mois environ avant le début clinique; deux mois pendant lesquels le malade ordinairement très actif, avait ressenti une fatigue tout à fait inhabituelle. On ne retrouve d'autre part aucune trace de furoncle ou d'autre localisation initiale possible; le malade n'a jamais eu de frissons ni rien qui puisse objectiver une dissémination septicémique. Les lésions diffuses du poulmon et les lésions rénales permettent toutefois d'affirmer que cette dissémination sanguine a eu lieu.

Quoiqu'il en soit, le problème le plus important qui se pose est de traiter le malade. Une étude de la sensibilité aux antibiotiques est faite : les trois souches de staphylocoques, isolées du nez, des crachats et des urines, se montrent toutes trois nettement résistantes in vitro aux divers antibiotiques avec les résultats moyens suivants :

- pénicilline : souche résistante à plus de 10 U.O./cm³
- streptomycine : souche résistante à plus de 100 γ/cm³
- auréomycine : souche résistante à plus de 100 γ/cm³
- chloramphénicol : souche résistante à plus de 100 γ/cm³
- terramycine : souche résistante à plus de 100 γ/cm³

De plus, il s'agit d'un terrain qui se défend mal : le malade, obèse actuellement, a été prisonnier pendant les cinq ans de guerre, et en était revenu très amaigri; en 1947, un traumatisme du genou gauche avait occasionné une fatigue intense et persistante; actuellement, la polynucléose sanguine est à un chiffre peu élevé (9.600 polynucléaires par mm³).

De fait, l'évolution ne semble guère influencée par la thérapeutique anti-infectieuse; après un essai de huit jours avec le chloramphénicol seul; la pénicilline, à doses croissantes (jusqu'à 8 millions d'unités par jour); a été associée successivement à la terramycine pendant 10 jours, et à l'auréomycine pendant 5 jours.

Le 23 juin, on porte la dose quotidienne de pénicilline à 16 millions d'unités, et on lui associe 1,5 par jour de streptomycine pendant 5 jours. Pour stimuler les réactions de l'organisme on prescrit en outre des petites transfusions et un traitement polyvitaminé.

	1952: mai	juin	juillet	août	septembre
Amicilline	0,4 g.	8 g. 2M.	10M.		
Streptomycine	1g.		1,5g.		
Aurcomycine	2,5g.	2g.	2g.		
Chloramphénicol	2g.	2g.	2g.	2g.	
Terramycine		2g.			
Actiline			2 amp.	3 amp.	
40°					
39°					
38°					
37°					
sang :		o			
urines :		+	+	o	o
crachats :		+		+	
<u>Staphylocoques :</u>					

OBSERVATION N° 7 : Pey... (septicémie avec atteinte pulmonaire et pyurie)

Ces divers traitements sont sans effet sur la température qui oscille toujours entre 38° et 39°. L'atypie des abcès pulmonaires se confirme, car ils évoluent sans vomiques et sans excavations, alors que le début de la maladie remonte à plus d'un mois. De plus, la persistance de la température paraît s'expliquer par l'existence d'une collection pleurale purulente : le 20 juin, une deuxième ponction pleurale, sous repérage radiologique soigneux, reste cependant sans résultat. Enfin, on retrouve toujours du staphylocoque, des cylindres granuleux, et des hématies dans le culot urinaire.

La souche de staphylocoques a été confiée au Dr CHABBERT qui étudie sa sensibilité aux antibiotiques isolés et associés. Les résultats sont les suivants :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE			
<u>Pénicilline</u> : souche résistante, productrice de pénicillinase	P	S	C	T
<u>Streptomycine</u> : souche résistante	50	+	0,01	+
<u>Auréomycine</u> :souche résistante		+	10	+
<u>Chloramphénicol</u> : souche résistante			10	10
<u>Terramycine</u> : souche résistante				+
(en % de survivants)				
ASSOCIATION DE CHOIX : Pénicilline + chloramphénicol.				

C'est le chloramphénicol qui, employé seul se montre le plus bactéricide; il existe même une nette synergie pour l'association pénicilline-chloramphénicol (0,01 % de survivants); cette synergie, constatée in vitro, est cependant sous la dépendance directe de la plus ou moins grande production de pénicillinase dans l'organisme.

A la suite de ces résultats, on associe, le 29 juin, aux 16 millions d'unités journalières de pénicilline, 2 g. puis 3 g. par jour de chloramphénicol. On ajoute de plus quelques injections d'anatoxine anti-staphylococcique.

Début juillet, le malade est encore asthénique; abattu et anorexique, il est somnolent mais lucide. Il a perdu 7 kgs. Depuis le début de sa maladie, la température n'est jamais descendue au dessous de 38°; le pouls bat 112 fois à la minute.

La pâleur du malade est assez accentuée; il existe une anémie normochrome à 3 millions; on compte 13.800 globules blancs dont 89 % de polynucléaires. Un myélogramme est fait et se montre normal. Il n'y a pas de fragilité capillaire; ni de troubles de la crase sanguine.

Les urines sont abondantes; mais contiennent de l'albumine; on retrouve le staphylocoque doré dans le culot de centrifugation.

L'urée sanguine est à 0,40 g. et la glycémie à 0,97 g. par litre.

L'expectoration muco-purulente contient des débris sanglants; le malade déclare qu'elle provient toujours des cavités nasales.

Les lésions bucco-pharyngées sont très importantes : la langue est sèche; sur l'amygdale droite; on note une extension considérable de l'ulcération primitive qui remonte sur la voûte palatine et atteint actuellement la surface d'une demi-paume de main; elle est recouverte d'un enduit pultacé et tend à s'ulcérer en profondeur; sur l'amygdale gauche; d'autres ulcérations semblables mais plus petites se sont produites. Il n'y a pas d'adénopathies satellites régionales.

La cavité nasale est; elle aussi; le siège d'ulcérations identiques; d'où l'on peut encore isoler un staphylocoque doré.

Le coeur est normal; la tension est à 13/7. La rate n'est toujours pas perceptible.

Les signes pulmonaires se sont légèrement modifiés; à la base gauche, on trouve toujours des signes pleurétiques, mais très localisés en arrière; la matité ne tourne pas dans l'aiselle, mais remonte jusqu'à trois travers de doigt au dessous de l'omoplate. Par ailleurs, on entend, en arrière et des deux côtés, des râles sous-crépitaux dont la densité est considérable; on retrouve quelques foyers de sous-crépitaux sur la paroi thoracique antérieure. On effectue une troisième ponction pleurale qui reste blanche.

Avec la prescription de l'association antibiotique de choix, les signes infectieux vont s'améliorer rapidement. La température descend régulièrement et atteint la normale au milieu de juillet. A partir du 12 juillet, on ne pourra plus isoler de staphylocoques dans les urines (5 cultures négatives). Le 17 juillet, on cesse la pénicilline, et on ajoute à la chloromycétine, 2 puis 3 ampoules par jour d'actiline.

Pendant le mois d'août, on assiste, sur les radiographies, à l'excavation successive de presque toutes les images arrondies disséminées dans les deux champs pulmonaires. De ce fait, l'expectoration va beaucoup varier de quantité d'un jour à l'autre; elle reste purulente et sanguinolente, et on y retrouve, le 22 août, un staphylocoque doré. La température va, elle aussi, subir des fluctuations, entre 37° et 38°5, suivant le degré de rétention ou d'évacuation de ces abcès.

Quoi qu'il en soit, la température redevient normale vers la fin du mois d'août et se maintient à 37° en septembre; les urines restent stériles, et les lésions pulmonaires s'améliorent de jour en jour. Le traitement antibiotique (chloramphénicol + actiline) est arrêté le 25 août.

Malheureusement le malade n'a pas un état général aussi satisfaisant : il demeure très abattu, se remuant avec peine dans son lit.

Le chiffre de globules rouges, qui avait atteint 2.680.000 le 9 août, remonte grâce aux transfusions à 3.800.000 le 3 septembre; la vitesse de sédimentation est encore à 61 mm. en une heure le 12 septembre.

Si les urines restent stériles à la culture, il n'en existe pas moins en abondance des hématies et des cylindres granuleux dans le culot urinaire, et ceci à tous les examens pratiqués (les 6 et 27 août, le 11 septembre). On y trouve également de l'albumine (0,25 g. par litre le 13 août).

Enfin l'urée sanguine, qui était normale au début de la maladie, monte progressivement et régulièrement à 0,65 puis 0,90 g. par litre les 13 et 27 août : elle atteint 1,75 g. le 4 septembre.

Le 16 septembre 1952, l'urée sanguine est encore à 1,25 pour mille. L'intoxication urémique progresse rapidement et

l'état général du malade est des plus mauvais. Le 18 septembre, il est repris par sa famille et il s'éteint chez lui quelques jours après.

Cette staphylococcie se signale par l'originalité de ses manifestations cliniques.

- 1°- son début plusieurs semaines après une rhinite fébrile;
- 2°- l'intensité et l'évolution persistante des ulcérations staphylococciques existant sur les amygdales, la voûte palatine et les cavités nasales;
- 3°- l'évolution très lente des staphylômes pulmonaires qui n'aboutirent à l'abcédation qu'après trois mois environ;
- 4°- enfin l'importance de l'atteinte fonctionnelle rénale qui devait aboutir à l'azotémie terminale.

Par contre l'évolution infectieuse montre clairement (Cf. schéma) l'action favorable, au milieu de tous les antibiotiques reçus, de la seule association pénicilline-chloramphénicol qui s'était montrée très active in vitro (0,01 % de survivants) et dont l'action in vivo n'a pas été empêchée par une trop forte production de pénicillinase. Dès l'application de cette "association de choix" la température s'amenda très régulièrement (sauf une reprise passagère du 10 au 20 août) jusqu'à l'apyrexie complète; cette apyrexie ne fut pourtant atteinte qu'après deux mois de traitement; ce qui peut s'expliquer par l'état défaillant du terrain du malade dès avant sa maladie.

o
o o

Nous avons rassemblé, dans notre troisième groupe de malades, trois observations de septicémies staphylococciques graves et toutes les trois mortelles.

Cette évolution fatale ne put, dans aucun des trois cas, être empêchée par le traitement antibiotique. Or, pour aucun de ces malades, un antibiotique ou une association d'antibiotiques suffisamment bactéricide n'avait pu être trouvé par la technique de CHABBERT. L'échec de la thérapeutique était donc prévu par le laboratoire.

OBSERVATION n° 8

Madame SAL...; âgée de 34 ans; entre dans le service du Dr. René MARTIN le 27 janvier 1952 pour septicémie avec endocardite.

Le début de la maladie se situe en novembre 1951; à la suite d'un avortement ayant nécessité un curetage. Une dizaine de jours après cette intervention; la température s'élève brusquement à 40°; et cette fièvre est accompagnée de grands frissons.

Pendant quelques jours; la température oscille autour de 40°; puis descend progressivement vers 38°; et; après une quinzaine de jours d'apyrexie relative; il se produit un nouvel accès fébrile avec frissons. Quatre à cinq poussées de ce type vont se répéter jusqu'en janvier 1952; et s'accompagner de plusieurs épisodes pulmonaires à type d'infarctus; et de symptômes d'atteinte rénale (albuminurie; cylindrurie; oedèmes).

Au cours de ces deux mois de novembre et décembre; la malade reçoit successivement des doses importantes de solumédine; de pénicilline; de streptomycine; et surtout d'auréomycine per os et en perfusions veineuses. Devant l'échec de ce traitement; et particulièrement après la découverte d'un coccus Gram positif dans une hémoculture faite au début de janvier; on décide l'hospitalisation de la malade.

A son arrivée dans le service; le 27 janvier 1952; la malade est très fatiguée et très amaigrie; elle apparaît surtout d'une pâleur extrême : téguments et muqueuses sont décolorés.

La rate n'est pas perceptible; le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal; mais il est indolent.

Au niveau des poulmons; on note une submatité et une diminution du murmure vésiculaire.

L'auscultation cardiaque révèle; outre une certaine tachycardie avec extrasystoles; un souffle systolique assez intense perçu dans toute l'aire précordiale. La tension artérielle est à 17/7. on ne note pas d'oedèmes.

Les urines sont hématuriques mais restent stériles à la

culture. Quant à la température elle oscille entre 38 et 40°.

La formule sanguine dénombre 1.200.000 globules rouges et 16.000 globules blancs dont 80 % de polynucléaires neutrophiles. L'urée sanguine est de 0,45 g. par litre. La vitesse de sédimentation est de 145 mm. en une heure.

Deux hémocultures, pratiquées les 28 et 29 janvier, permettent d'isoler un staphylocoque doré dont la sensibilité aux antibiotiques est étudiée en laboratoire et donne les résultats suivants :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE			
<u>Pénicilline</u> : souche résistante productrice de pénicillinase	P	S	C	T
<u>Streptomycine</u> : souche résistant à plus de 1000 γ /cm ³	P	++	10 %	10 %
<u>Tétracycline</u> : souche sensible (2 γ /cm ³)	S	++	100 %	100 %
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensible (5 γ /cm ³)	C		10 %	10 %
<u>Erythrocyne</u> : souche sensible (5 γ /cm ³)	T			100 %
	(en % de survivants)			
<u>ASSOCIATION DE CHOIX</u> : chloramphénicol seul (pas de synergie)				

Ces résultats ne sont pas du tout favorables, et de fait, malgré les divers traitements qui ont été institués, l'évolution va se poursuivre pendant près de cinq mois, coupée d'éphémères phases d'amélioration, vers une aggravation de plus en plus marquée. L'état général s'altère; l'amaigrissement confine à la cachexie; les cheveux tombent; malgré douze transfusions sanguines de 500 cm³ chacune; l'anémie reste intense : le chiffre des globules rouges, qui ne dépassera jamais 3.600.000, est le plus souvent au dessous de 2.000.000; des œdèmes apparaissent en fin de maladie.

Plusieurs incidents ont en outre marqué cette évolution :

- au début de février, une brève baisse de l'acuité visuelle accusée par le malade est en rapport avec l'existence d'une thrombose d'une artère maculaire de l'ocil droit.
- au mois de mai, on incise un abcès de la fesse dû à une mauvaise résorption des injections de chloramphénicol; dans le pus de l'abcès, on met en évidence un entérocoque, germe que l'on retrouvera, le 9 mai, dans une hémoculture.
- enfin dans les 3 dernières semaines, se déclenche un épisode confusionnel avec grande agitation, tremblement, et mouvements anormaux.

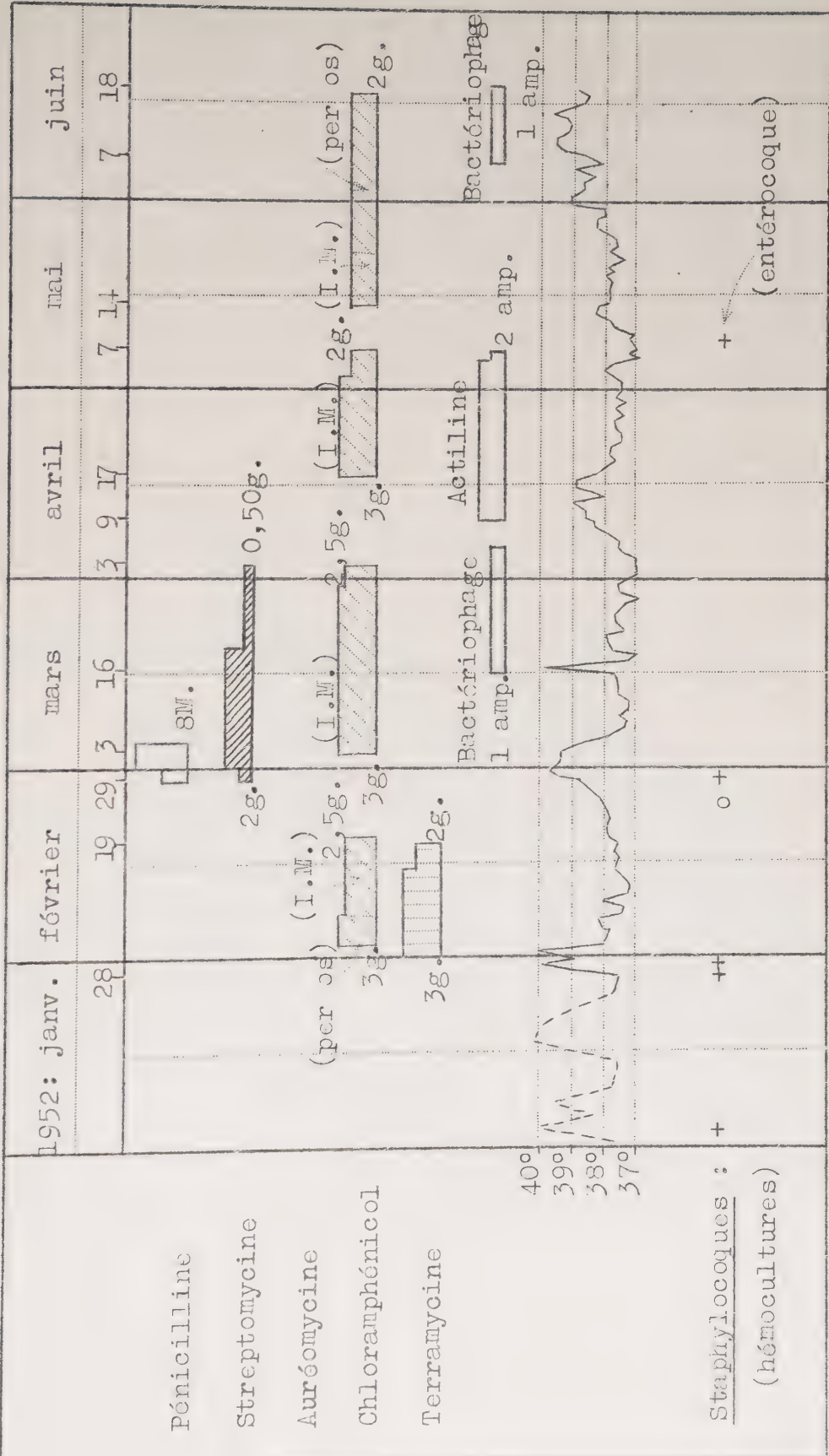
Le traitement a été le suivant : durant les 20 premiers jours de février, on associe chloramphénicol (3 g. par jour) et terramycine (3 g. par jour). Au cours de ce traitement, un dosage du chloramphénicol dans le sang donne $10 \mu / \text{cm}^3$, soit une concentration nettement bactériostatique. La température descend régulièrement en une semaine, se stabilise entre 37° et $37^\circ 5$, mais remonte à nouveau, dès l'arrêt des antibiotiques, pour atteindre 39° à la fin de février. La polyméiose neutrophile, qui était descendue à la normale, remonte alors à 12.400, puis à 20.000 le 3 mars.

Une hémoculture faite le 29/2 permet de retrouver à nouveau un staphylocoque doré, dont la sensibilité aux antibiotiques est identique à celle des premières souches. En plus, la sensibilité de ce staphylocoque est étudiée vis-à-vis de l'actiline et donne les chiffres suivants :

- solution à $1000 \mu / \text{cm}^3$:	diamètre d'inhibition	38 mm.
- " " $100 \mu / \text{cm}^3$:	" "	32 mm.
- " " $10 \mu / \text{cm}^3$:	" "	25 mm.

La souche se révèle donc nettement sensible "in vitro" à cet antibiotique.

Au début de mars, on entreprend un traitement nouveau en ajoutant au chloramphénicol, donné à la dose quotidienne de 3 g., une association pénicilline (8 millions d'unités par jour, et streptomycine (2 g. journaliers) pendant cinq jours; puis le chloramphénicol est associé seulement avec la streptomycine, pendant près d'un mois. En cours de traitement, en



OBSERVATION N° 8 : Sal... (Septicémie avec anémie, endocardite, lésions rénales et pulmonaires)

adjoind aux antibiotiques un bactériophage spécifique; donné tous les jours en perfusions intraveneuses (1 ampoule de 2 cm³ dans 1 litre de sérum physiologique). Le premier jour; ce médicament déclenche un shock avec poussée thermique à 40° (le 16/3/52); cet épisode ne se renouvelle pas par la suite.

Avec ce traitement; la température finit par atteindre la normale; mais remonte aussitôt les antibiotiques arrêtés; bien que le bactériophage soit continué seul encore quelques jours.

Le 9 avril on prescrit un traitement par l'actiline à raison de deux ampoules par jour. Mais la température reste à 39° et; une semaine après; on ajoute tous les jours trois grammes de chloramphénicol associés à l'actiline. Alors la température s'abaisse à nouveau régulièrement.

Au début de mai; la malade fait un abcès de la fesse à entérocoque; et on retrouve ce germe dans une hémoculture faite le 9/5. L'antibiogramme de ce germe est le suivant :

pénicilline :	souche résistante
streptomycine :	" "
auréomycine :	" "
terramycine :	" "
chloramphénicol :	" "
actiline :	" sensible entre 5 γ et 10 γ

Lors de cette septicémie secondaire à entérocoque; l'état général de la malade est des plus mauvais : l'urée sanguine est montée à 0,75 g. par litre; la température s'élève progressivement à 38°, puis; par paliers successifs; atteint 39° et 40° malgré la prescription du chloramphénicol (2 g. par jour) pendant plus d'un mois.

Un état confusionnel s'installe; avec un délire accentué. Le 7 juin; l'adjonction du bactériophage au chloramphénicol ne peut changer le sens de cette évolution inexorable. La température reste à 39°; la mort survient le 18 juin 1952; la malade étant dans un état de cachexie complète.

Ainsi; aucun traitement n'a pu guérir cette septicémie avec endocardite; compliquée de lésions pulmonaires et rénales et d'une forte anémie. Le laboratoire; par l'étude des survivants; avait permis de prévoir cet échec. Rappelons en

effet que, dans les conditions les meilleures, le pouvoir bactéricide du chloramphénicol laissait place à 10 % de survivants. De plus, aucune synergie ne fut trouvée.

La courbe thermique dessine bien l'action purement bactériostatique, dans ce cas, du chloramphénicol, puisque dès l'arrêt de l'antibiotique la température remontait à nouveau.

La "sortie", à la période terminale de la maladie, d'un entérocoque résistant à tous les antibiotiques peut être interprétée comme la sélection par les antibiotiques d'un germe résistant et qui aurait acquis une virulence importante consécutive au fléchissement de l'état général de l'hôte.

OBSERVATION n° 9

Madame Ch.... âgée de 28 ans, entre dans le service de l'hôpital Pasteur le 1er Décembre 1952.

Le 15 novembre 1952, la malade fait un avortement qui est suivi d'un curetage; les suites de l'intervention sont seulement marquées par une fièvre passagère à 40° durant trois jours et apparue trois jours après l'intervention.

Mais la rémission thermique n'est pas absolue; les signes locaux persistent; et le 23/11/52, la malade ressent brusquement une violente douleur thoracique gauche, en "coup de poignard". Une dyspnée intense apparaît, alors que la température atteint puis dépasse 40°.

Un traitement de 1.000.000 d'unités de pénicilline par voie générale est alors institué pendant une semaine. Néanmoins la malade reste très abattue et très dyspnéique. La température inscrit de grandes oscillations irrégulières entre 37°5 et 40°. La malade est alors adressée dans le service.

À son entrée, la malade, très dyspnéique, est pâle; amaigrie et très affaiblie; à la base pulmonaire gauche, on perçoit nettement un foyer submat avec de nombreux râles humides: la respiration est rapide et superficielle. L'auscultation du cœur fait entendre des bruits rapides mais réguliers et bien frappés: (T.A. II/6). L'abdomen est souple; les membres inférieurs ne présentent pas d'œdèmes et les trajets veineux n'y

sont pas douloureux à la palpation profonde.

Une numération du 1/12/52 donne les résultats suivants : anémie légère (3.400.000 G.R.) et leucocytose à 10.000 dont 85 % de polynucléaires.

La première nuit, la malade fait un frisson intense et une hémoculture est pratiquée. En attendant les résultats du laboratoire, et pour calmer l'angoisse de la malade, on lui administre 1,50 g. d'auréomycine pendant deux jours. De plus, il est commencé, dès le début, un traitement anticoagulant à l'héparine, puis au tromexane, traitement qui sera poursuivi pendant toute l'évolution de la maladie.

La première hémoculture, confirmée par une deuxième pratiquée le lendemain, révèle la présence d'un staphylocoque doré pathogène qui réagit aux antibiotiques de la façon suivante :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE																									
<u>Pénicilline</u> : souche résistante productrice de pénicillinase																										
<u>Streptomycine</u> : souche résistante																										
<u>Auréomycine</u> : souche résistante																										
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensible (3,5 μ /cm ³)																										
<u>Terramycine</u> : souche résistante																										
<u>Sulfamides usuels</u> : souche résistante																										
	<table><tr><td></td><td>P</td><td>S</td><td>C</td><td>T</td></tr><tr><td>P</td><td>+</td><td>+</td><td>1</td><td>+</td></tr><tr><td>S</td><td></td><td>+</td><td>1</td><td>+</td></tr><tr><td>C</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>T</td><td></td><td></td><td></td><td>+</td></tr></table> (en % de survivants)		P	S	C	T	P	+	+	1	+	S		+	1	+	C			1	1	T				+
	P	S	C	T																						
P	+	+	1	+																						
S		+	1	+																						
C			1	1																						
T				+																						
ASSOCIATION DE CHOIX : Chloramphénicol seul ou pénicilline + chloramphénicol																										

Il s'agit donc d'une souche sensible seulement au chloramphénicol et résistante aux autres antibiotiques : il n'y a pas d'association de choix, et le taux de 1 % de survivants fait prévoir une évolution défavorable de la maladie.

	1952: nov.	décembre
Pénicilline	8M. 1M.	I.V. I.M.
Streptomycine		
Auréomycine		1,50 g.
Chloramphénicol		3g.
Terramycine		
Bactériophage		1cc III
40° 39° 38° 37°		
<u>Staphylocoques</u> : (hémocultures)		+ +

OBSERVATION N° 9 : Cho...

(Septicémie avec foyer utérin et embolies septiques bilatérales du poumon)

Le 4 décembre, le traitement suivant est institué :
8 millions d'unités de pénicilline et 3 g. de chloramphénicol
par jour.

Le surlendemain, il est effectué un dosage de la pénicilline dans le sérum (titrage par la méthode de diffusion verticale) qui montre : (temps compté après une des injections intramusculaires) :

- 1 H. après : 8,5 unités par cm³
- 3 H. après : 0,93 unités par cm³ (à $\pm 10\%$ près)

Cette concentration de pénicilline dans le sérum est jugée insuffisante, et après quatre jours du traitement précédent, la dose de pénicilline est répartie par moitié en perfusions intraveineuses lentes (4 millions d'unités dans un litre de sérum physiologique en 4 heures) et en injections intramusculaires toutes les trois heures (4 millions d'unités dans les vingt heures restantes).

Malgré ce traitement, l'état de la malade est stationnaire : la température fait de grandes amplitudes entre 37° et 40°, parfois plusieurs fois dans la même journée, avec de grands frissons à l'acmé de cette fièvre. Le 9 décembre, une hémoculture est encore positive : il s'agit du même staphylocoque doré, sensible seulement au chloramphénicol mais à moindre degré (6 γ /cm³). L'étude des associations d'antibiotiques donnent des résultats encore moins encourageants :

	P	S	C	T
P	+	+	1 γ	+
S		+	10 γ	+
C			10 γ	10 γ
T				+

(en % de survivants)

ASSOCIATION DE CHOIX : Pénicilline + chloramphénicol

Quelques jours plus tard, l'auscultation pulmonaire révèle l'existence d'un deuxième foyer pulmonaire à droite. La dyspnée s'accroît, l'état général est de plus en plus mauvais.

Le taux de pénicilline dans le sérum, le 15 décembre, est de 4 unités avant la perfusion, et atteint 20 unités par cm³ 2 heures 30 après le début de celle-ci.

Néanmoins le traitement est inefficace; il est arrêté le 20 décembre pour mettre en oeuvre un bactériophage préparé à l'Institut Pasteur à partir du germe de la malade; trois perfusions lentes de sérum contenant le bactériophage sont faites (une ampoule de 1 cm³ tous les deux jours).

Malgré ce dernier traitement, la température ne cède pas et la malade meurt de collapsus cardio-vasculaire le 25 décembre 1952.

L'évolution particulièrement aiguë de cette staphylococcie souligne la gravité des septicémies post-abortum; on sait par ailleurs la fréquence du staphylocoque dans ces affections.

Il s'agit, dans ce cas, d'une forme septicopyohémique aiguë vraie, puisque la malade présentait à peu près journellement de grands frissons avec brusque montée thermique à 40 ou 41°. Les foyers pulmonaires bilatéraux, survenus par embolie septique, aggravèrent encore grandement l'évolution.

Au point de vue bactériologique, nous avons signalé dans notre première partie la fréquence actuelle des staphylocoques sensibles au chloramphénicol et résistant à l'ensemble des autres antibiotiques. Dans notre observation cet antibiotique, employé seul ou en association, avait un pouvoir bactéricide nettement insuffisant, et le laboratoire, en dénombrant 1 % de survivants, nous avait permis de prévoir l'échec du traitement, malgré l'association, dans un deuxième temps, avec la pénicilline à doses suffisantes pour donner un taux sanguin appréciable.

OBSERVATION n° 10

Le 14 novembre 1952, entre dans le service de l'hôpital Pasteur, Monsieur LOU ..., âgé de 27 ans, dessinateur industriel.

Le début de la maladie peut être recherché dans une grande fatigue que le malade ressent depuis le début de l'année 1952, en rapport avec un parasitisme par un toenia saginata rebelle, ayant nécessité quatre traitements successifs avant d'être évacué.

En mai d'octobre 1952, un surcroît d'occupations augmente encore la fatigue du malade. C'est dans ces conditions défavorables, que le 23/10/52 débute un anthrax de la joue gauche, d'apparence bénin, mûrissant en une quinzaine de jours, et s'accompagnant, avant son ouverture, d'une fébricule très légère. Un traitement général, à base de Glésof, et local, à la pommade à l'aurocrine, est institué pendant quelques jours. Cependant, à la sortie du bourbillon, on s'aperçoit que la zone nécrosée a un trajet sinueux avec un long prolongement sous-cutané, nécessitant quelques expressions digitales pour permettre d'évacuer complètement le bourbillon de l'anthrax.

Le 3 novembre, le malade, rétabli, reprend son travail, mais le même soir il est pris de douleurs lombaires mal localisées, et dont l'intensité va en augmentant les jours suivants. Devant l'acuité de ces douleurs, intenses surtout lors des mouvements de marche, celui-ci doit s'aliter le 7 novembre. Le lendemain soir seulement, la température monte à 38°5, et le malade perd l'appétit. Le 10/11, il ressent les premiers frissons, avec des accès fébriles dépassant 40° et suivis de crises sudorales très intenses; entre les frissons, le malade se plaint de douleurs violentes, lancinantes, dans la zone lombaire gauche, au dessus de la crête iliaque. L'état général est très atteint, le malade est asthénique, anorexique ayant des voies digestives saturales, et étant très constipé. Les urines sont peu abondantes, mais claires, et les mictions non douloureuses.

Ce tableau se maintient les jours suivants, malgré la prescription de suppositoires sulfamidés pendant deux jours.

Le 13/11, le sulfamidé est donné à dose faible (1 g.). La fièvre cesse légèrement. Néanmoins l'hospitalisation du malade est décidée pour le lendemain. A son entrée, le 14 novembre 1952, la température, les frissons, et les douleurs lombaires persistent. La température atteint vers le soir 40°, avec des frissons et des sueurs très prononcées.

La langue est très saturelle, décapillée sur les bords. L'abdomen est légèrement rétracté, mais le péricoste est souple et la fosse iliaque droite gargouillante. La constipation persiste.

Le foie est normal; la rate non perceptible.

La fosse lombaire gauche est légèrement moins souple; sur la paroi dorsale; que du côté droit. Mais les points costo-lombaires sont indolores. Les urines sont légèrement troubles; mais d'abondance normale.

L'examen cardio-pulmonaire ne révèle pas d'anomalies; la tension artérielle est à 13/8; le pouls n'est pas dissocié d'avec la température.

Par ailleurs; il n'y a pas d'anémie (4.650.000 G.R.), et si la leucocytose est certaine (13.200 G.B.); il n'y a pas de polynucléose (54 % de polynucléaires pour 45 % de cellules mononuclées).

Le culot urinaire est peu abondant; et contient surtout des phosphates; mais aussi de très rares leucocytes d'aspect normal; et pas de germes à l'examen direct : la culture montre la présence de staphylocoques dorés.

Une recherche de salmonelles dans les selles est négative.

Les hémocultures du 14 et du 17 novembre sont positives et permettent d'isoler un staphylocoque doré.

Dès le lendemain de son entrée; on donne au malade 3 g. de chloramphénicol par jour. Après cinq jours de ce traitement; la température atteint 37°; et le malade se sent beaucoup mieux. Les frissons ont disparu et la douleur lombaire est devenue plus sourde; plus supportable; les radiographies des loges rénales (sans préparation) et du rachis sont normales.

Par l'étude de la souche de staphylocoque doré isolée de l'hémoculture faite à l'entrée du malade dans le service; le laboratoire nous confirme que cette souche est bien sensible au chloramphénicol; et que sa sensibilité aux autres antibiotiques est la suivante :

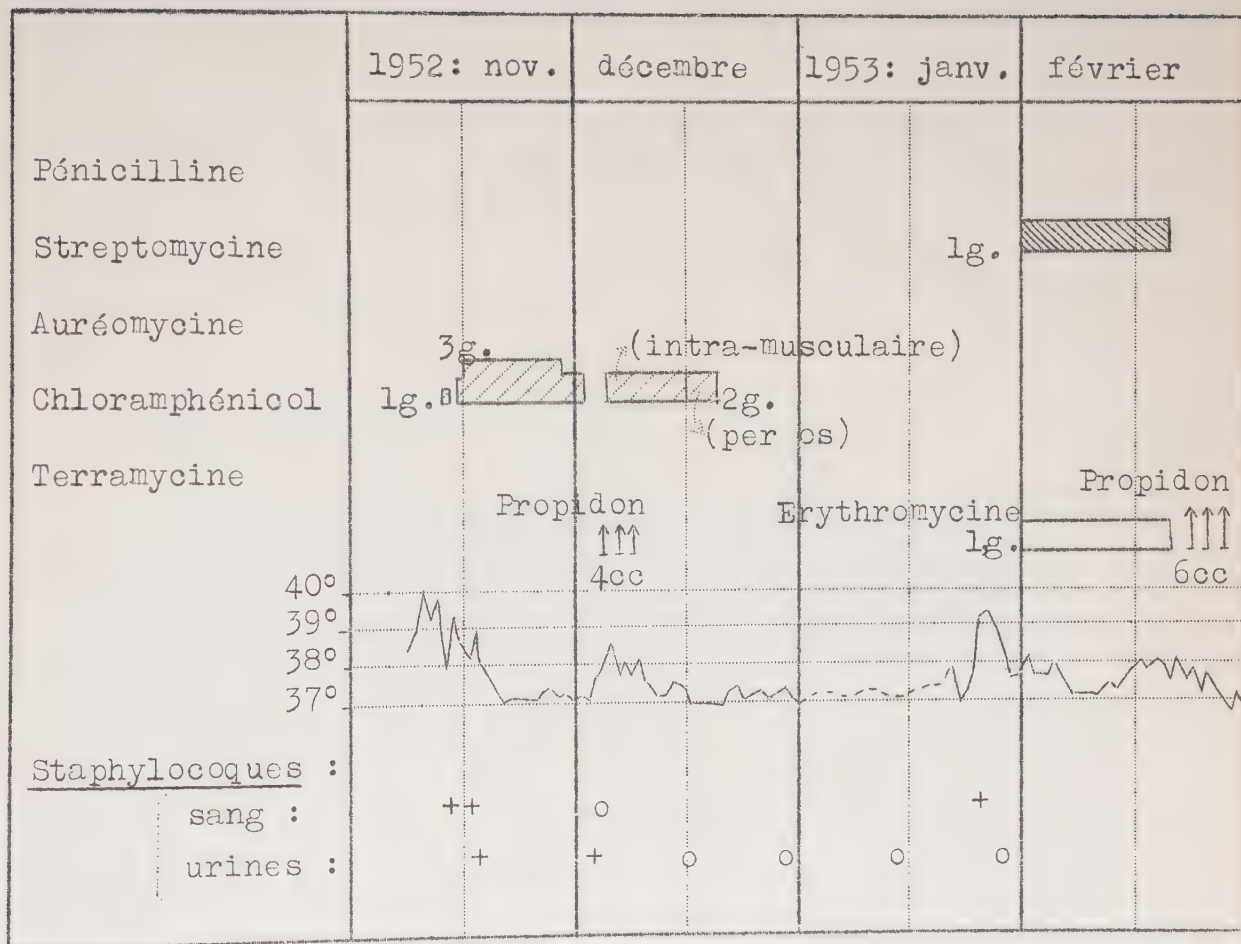
SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE																									
<u>Pénicilline</u> : souche résistante, productrice de pénicillinase																										
<u>Streptomycine</u> : souche sensible (2,5 γ/cm ³)																										
<u>Auréomycine</u> : souche sensible (5,1 γ/cm ³)																										
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensi- ble (5,9 γ/cm ³)																										
<u>Terramycine</u> : souche sensible (0,8 γ/cm ³)																										
	<table><tr><td></td><td>P</td><td>S</td><td>C</td><td>T</td></tr><tr><td>P</td><td>+</td><td>+</td><td>50 %</td><td>10 %</td></tr><tr><td>S</td><td></td><td>+</td><td>10 %</td><td>10 %</td></tr><tr><td>C</td><td></td><td></td><td>10 %</td><td>10 %</td></tr><tr><td>T</td><td></td><td></td><td></td><td>10 %</td></tr></table>		P	S	C	T	P	+	+	50 %	10 %	S		+	10 %	10 %	C			10 %	10 %	T				10 %
	P	S	C	T																						
P	+	+	50 %	10 %																						
S		+	10 %	10 %																						
C			10 %	10 %																						
T				10 %																						
	(en % de survivants)																									
<u>ASSOCIATION DE CHOIX</u> :	Pas d'association de choix																									

Le traitement par le chloramphénicol est poursuivi. Le malade grossit de 800 g. en huit jours. Le 29/11, on réduit la dose journalière à 2 g.; le malade peut se lever, les douleurs ayant disparu.

Le 2 décembre, après une cure de 46,50 g., on cesse le traitement de chloramphénicol. Mais, dès le lendemain soir, la température atteint 38°4, et le malade se plaint à nouveau d'une douleur lancinante très vive de la région lombaire. A ce moment, la numération montre encore une leucocytose modérée (12.000 G.B.) mais sans polynucléose (65 %); de plus, les urines restent claires, et le culot urinaire ne contient que des phosphates et de rares leucocytes non altérés; mais les cultures permettent encore d'isoler le staphylocoque doré. Par contre, une hémoculture faite le 4/12 est restée négative.

Le 5/12/52, le chloramphénicol est prescrit à nouveau, mais cette fois en injections intra-musculaires, à raison de 2 g. par jour. En plus, on ajoute trois injections de 4 cm³ de propidon à 2 jours d'intervalle chacune.

- 112 bis -



OBSERVATION N° 10 : Lou...

(Septicémie avec spondylite et atteinte rénale)

Avec ce traitement, la fièvre se maintient en plateau, oscillant entre 37°5 et 38°5, jusqu'au 9 décembre, puis redescend régulièrement vers la normale. Le 15/12, la numération est normale (7.600 G.B. dont 60 % de polynucléaires) sauf une légère anémie (3.200.000 G.R.) que l'on traite avec des extraits hépatiques. Le 16/12, les urines sont limpides, et le culot de centrifugation est pratiquement nul, sauf des cellules uréthro-vésicales d'aspect normal. L'uroculture reste négative.

Le chloramphénicol est administré par voie buccale toujours à raison de 2 g. par jour, à partir du 16/12, puis suspendu le 19/12.

Le malade se sent beaucoup mieux, ses douleurs se sont très atténuées, mais il persiste encore pendant quelques jours, une contracture lombaire gauche entraînant une scoliose réactionnelle.

Les clichés, pris après lavement baryté, le 24/12, ne montrent pas d'anomalies sur les colons.

L'avant-veille de sa sortie, la vitesse de sédimentation est normale (10 mm. en une heure), les urines restent stériles à la culture; le chiffre de globules rouges s'est un peu accru (3.700.000) mais on découvre, paradoxalement, une leucocytose à 21.000 dont 79 % de polynucléaires. Néanmoins le malade sort pour le réveillon, le 31 décembre au soir.

Rentré chez lui, il n'a plus de fièvre, mais présente encore de temps à autre des crises douloureuses lombaires.

Le 14 janvier, une nouvelle numération donne des indications qui semblent plus rassurantes : 3.500.000 G.R. et 10.200 G.B. dont 68 % de polynucléaires. Le même jour, le malade fait parvenir ses urines qui restent claires et dont le culot de centrifugation est insignifiant, constitué par des cellules desquamées d'aspect et d'abondance normales; il n'y a pas de germes à l'examen direct, mais les cultures sont envahies par un proteus de contamination.

Le 21 janvier, il est convenu que le malade entrera à nouveau à Pasteur pour y être mis en observation. La vitesse de sédimentation est à 30 mm. en une heure. La radiographie du rachis met en évidence une nette mais légère scoliose

lombo-sacrée à concavité dirigée à gauche : le bassin est légèrement infléchi à droite.

On assiste à une nouvelle poussée fébrile, du 24 au 27 janvier, avec frissons.

Les cultures d'urine du 28/1 sont négatives. Mais l'hémoculture faite le 25 janvier est positive, et permet d'isoler une nouvelle fois le staphylocoque doré.

On décide alors, possédant depuis quelques jours un nouvel antibiotique, l'érythromycine, d'étudier parallèlement le comportement des deux souches de staphylocoques de notre malade (souches du 14/11 et du 25/1) vis-à-vis de cet antibiotique de ses associations. Les résultats obtenus, très voisins pour les deux souches, sont les suivants :

- SENSIBILITE A L'ERYTHROMYCINE : 0,15 γ /cm³

- POUVOIR BACTERICIDE :

Erythromycine seule : 1 % de survivants;

Erythromycine + pénicilline : 1 % de survivants

Erythromycine + streptomycine : 0,01 % de survivants

Erythromycine + chloramphénicol : 0,1 à 1 % de survivants

Erythromycine + terramycine : 0,1 % de survivants

- ASSOCIATION DE CHOIX :

Erythromycine + streptomycine.

On décide alors d'appliquer cette association de choix au malade qui reçoit à dater du 1er février 1953, 1 g. de streptomycine et 1 g. d'érythromycine par jour.

Jusqu'au 10 février, la température est redevenue normale et se maintient à 37°, les douleurs et l'empâtement lombaire ont presque entièrement disparu. Le 10/2, l'urée sanguine est à 0,45 g/litre, la numération montre 4.500.000 G.R. et 12.600 G.B. dont 65 % de polynucléaires, mais la sédimentation est à 44 mm. en une heure.

D'ailleurs malgré le traitement donné, la température s'élève à nouveau à partir du 10 février et atteint 38°5 quatre jours plus tard. La fièvre se maintient ainsi en plateau

autour de 38°; l'arrêt du traitement le 20 février ne la modifie en rien. Il faut faire trois injections à 48 heures d'intervalle de 6 cm³ de propidon pour voir tomber cette température. Un examen radiologique des reins, après urographie intra-veineuse, montre l'intégrité morphologique et fonctionnelle des voies d'excrétion urinaire.

Ne souffrant plus et n'ayant plus de fièvre, le malade demande à sortir de l'hôpital le 1er mars 1953.

L'évolution clinique de cette staphylococcie est bien particulière :

- 1°- non par son début qui succède à un anthrax de la joue chez un malade particulièrement fatigué;
- 2°- Mais par son évolution de type septicopyhémique subaigu; chaque décharge septicémique étant séparée de la suivante par quelques semaines de guérison apparente;
- 3°- Par le tableau bâtarde de sa symptomatologie : la persistance de la douleur lombaire; sa localisation précise; mais l'absence de contracture nette semblent plus en rapport avec une ostéomyélite de rachis d'évolution "chronique" qu'à une éventuelle suppuration péri-rénale que n'a pu déceler aucun des examens pratiqués.
- 4°- Par l'action peu nette du traitement antibiotique prescrit; puisque à chaque poussée; il a fallu adjoindre des injections de propidon. Sur les staphylocoques de ce malade; alors que tous les antibiotiques sauf la pénicilline ont une nette action bactériostatique; aucun n'a une action bactéricide suffisante; puisque le plus actif, le chloramphénicol; laisse encore 10 % de survivants. D'autre part; bien que très active in vitro; l'association synergique streptomycine-érythromycine n'a eu aucune action favorable sur la staphylococcie.

Le pronostic de cette septicémie reste donc très sévère; jusqu'à ce qu'un nouvel antibiotique nettement bactéricide puisse être opposé au germe; ou que le malade soit capable de mettre en oeuvre des moyens de défenses d'ordre immunologique suffisants.

Ces trois observations ont été rapprochées parce que; pour aucune d'elles, le laboratoire n'avait pu trouver une "association de choix" suffisamment bactéricide. Dans aucune de ces staphylococcies, le malade ne fut capable de mettre en oeuvre des moyens de défense suffisants pour tuer les nombreux survivants (1 à 10 %) que laissaient les antibiotiques prescrits.

o
o o

Pour les dix observations que nous venons de rapporter nous avons souligné que, dans l'ensemble, l'évolution clinique était tout à fait comparable à celle que laissait présumer les tests de laboratoire.

Au contraire; pour nos quatre dernières observations; aucun parallélisme n'existe entre l'évolution clinique et l'activité bactéricide in vitro des associations antibiotiques.

OBSERVATION n° 11

Monsieur AUL ... 68 ans; entre dans le service de l'hôpital Pasteur, le 13 juin 1952, pour état infectieux septicémique.

Le début de la maladie remonte au 9 mai 1952 date à laquelle le malade subit une prostatectomie en un temps; à la Clinique des Frères de St-Jean-de-Dieu.

Sept à huit jours après cette intervention; il fait une poussée fébrile éphémère à 40°; à l'occasion de laquelle sont prescrits des lavages de vessie.

Puis l'état local paraissant satisfaisant; les soins locaux sont arrêtés. Cependant; au début de juin; la température remonte à nouveau et se tient entre 39° et 40°. Pénicilline; streptomycine; puis auréomycine sont alors administrées pendant trois jours à la dose de 1 gramme par jour pour les deux premières et 2 g. pour l'auréomycine.

Mais la fièvre ne cédant que transitoirement; le malade est alors hospitalisé le 13/6/1952.

L'examen à l'entrée montre un malade fatigué, abattu, fébrile; la température est à 39°, avec des sueurs abondantes.

On relève par ailleurs, dans les antécédents, que le malade souffre de la hanche depuis l'âge de 15 ans; et, depuis quelques années, de rhumatisme au niveau du rachis et de l'épaule.

Actuellement, les douleurs de la région inter-scapulaire et de la colonne vertébrale se sont exacerbées : la position allongée est très pénible, toute mobilisation est très douloureuse.

L'examen cardio-pulmonaire ne révèle rien d'anormal.

L'abdomen est météorisé; la rate n'est pas perçue; le foie ne semble pas augmenté de volume.

Depuis son opération, le malade accuse des douleurs lombaires lors des mictions. L'examen des urines montre qu'elles sont troubles : le culot de centrifugation est important, constitué par du pus. A l'examen direct de ce pus, on relève la présence de cocci Gram + isolés ou en diplocoques : les cultures sont négatives.

Un examen radiologique général du squelette du malade montre de gros remaniements :

- coxarthrie gauche avec pincement de l'interligne; aplatissement de la tête fémorale et ostéophytes;
- légère arthrose lombaire (L5-S1)
- rhumatisme dorsal (D6-D7)
- profond remaniement des 6ème et 7ème vertèbres cervicales avec perte de substance du corps vertébral et pincement de l'interligne.

Devant l'intensité de ces lésions, la conclusion s'impose d'une atteinte ostéo-articulaire évolutive.

D'autre part, l'urée est à 0,45 g. par litre. La formule sanguine est la suivante : 3.880.000 G.R. et 17.400 G.B. dont 86 % de polynucléaires.

Enfin, l'hémoculture, pratiquée dès l'entrée du malade permet d'isoler un staphylocoque doré dont la sensibilité aux divers antibiotiques est étudiée au laboratoire et donne les

résultats suivants :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES (hémoculture du 13/6/52)

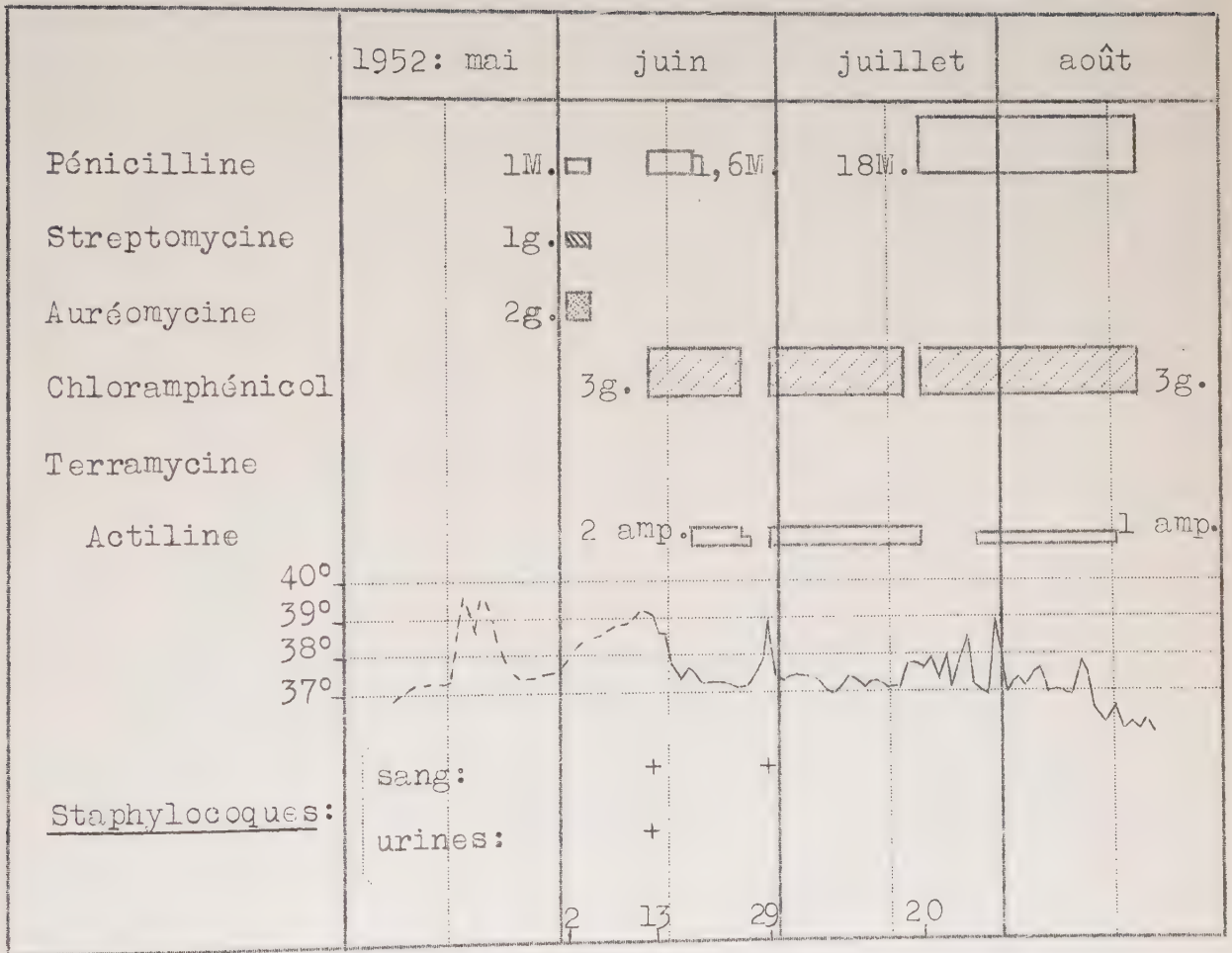
<u>Pénicilline</u> :	souche résistante productrice de pénicillinase
<u>Streptomycine</u> :	souche résistante
<u>Auréomycine</u> :	souche résistante
<u>Chloramphénicol</u> :	souche à sensibilité limite ($4,2 \gamma / \text{cm}^3$)
<u>Terramycine</u> :	souche résistante
<u>Actiline</u> :	souche sensible ($0,3 \gamma / \text{cm}^3$)

On institue alors un traitement par 3 g. de chloramphénicol par jour pendant 13 jours associé à 1.600.000 unités de pénicilline pendant six jours, puis à 2 ampoules d'actiline pendant huit jours. Sous cette influence, la température revient en quelques jours à la normale, et se maintient à 37°. L'état général s'améliore parallèlement.

Le traitement est interrompu après une durée de deux semaines. Mais, deux jours après l'arrêt des antibiotiques, la température remonte brutalement à 40°, avec frissons et sueurs, accompagnée d'une recrudescence des douleurs scapulaires et rachidiennes. Le 29/6, l'hémoculture redevient positive, la vitesse de sédimentation est encore à 75 mm. en une heure, et la numération dénombre 4.200.000 G.R. et 9.000 G.B. dont 80 % de polynucléaires.

Dès la reprise de l'actiline et du chloramphénicol, aux mêmes doses que précédemment, la température tombe à 37°2. Le chloramphénicol est arrêté après 18 jours de cette nouvelle cure. Aussitôt, la température tend de nouveau à s'élever (38°) bien que l'actiline ait été poursuivie encore deux jours de plus.

Le 17/7, on compte 10.200 G.B. dont 68 % de polynucléaires, et l'urée sanguine est à 0,30 g. par litre.



OBSERVATION N° 11 : Aul...

(Septicémie avec foyer prostatique, et azotémie progressive)

C'est alors qu'intervient l'étude de la sensibilité aux associations d'antibiotiques du germe isolé de l'hémoculture du 29 juin, et qui donne les résultats suivants :

STAPHYLOCOQUE DORE : hémoculture du 29/6/52

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE																									
Pénicilline : souche résistante productrice de pénicillinase	<table><thead><tr><th></th><th>I</th><th>S</th><th>C</th><th>T</th></tr></thead><tbody><tr><td>P</td><td>1</td><td>+</td><td>0,01</td><td>+</td></tr><tr><td>S</td><td></td><td>+</td><td>1</td><td>+</td></tr><tr><td>C</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>T</td><td></td><td></td><td></td><td>+</td></tr></tbody></table>		I	S	C	T	P	1	+	0,01	+	S		+	1	+	C			1	1	T				+
	I	S	C	T																						
P	1	+	0,01	+																						
S		+	1	+																						
C			1	1																						
T				+																						
Streptomycine : souche résistante																										
Auréomycine : souche résistante																										
Chloramphénicol : souche sensible (3 /cm ³)																										
Terramycine : souche résistante	(en % de survivants)																									

ASSOCIATION DE CHOIX : chloramphénicol seul ou pénicilline - chloramphénicol

Munis de ces renseignements, on institue alors quotidiennement un traitement de pénicilline; en perfusions intraveineuses (10.000.000 U.O.) et en injections intra-musculaires (8.000.000 U.O.); associée à 3 g. de chloramphénicol,

Avec ce traitement, la température descend très irrégulièrement et n'atteint 37° que le neuvième jour. On ajoute alors au traitement une ampoule quotidienne d'actiline : cette modification thérapeutique n'empêche d'ailleurs pas de se produire quelques clochers fébriles fugaces à 38° ou 39°.

Le 8 août, il y a encore 10.400 G.B. dont 70 % de polynucléaires alors que le chiffre de G.R. est normal (4.260.000).

A partir du 10 août, le malade très fatigué prostré, présente par moments des sautes musculaires.

Le 12 août, l'urée atteint 0,55 g/litre; le malade n'émet plus que 400 à 500 cm³ par jour d'une urine toujours aussi trouble. La langue est sèche; le faciès blafard; infiltré d'oedème. La prostration est de plus en plus marquée; avec des périodes d'agitation intense ou de confusion mentale; contrastant avec la torpeur habituelle. La respiration prend le rythme de Cheyne-Stokes.

Le 18/8; les urines contiennent de nouveau de l'albumine; l'urée sanguine atteint 1,30 g. par litre et la leucocytose remonte à 13.600 dont 76 % de polynucléaires.

Le 21 août; le malade meurt; en plein coma urémique; alors que la température était descendue depuis huit jours au-dessous de 37°, oscillant; les derniers jours; entre 35°6 et 36°2.

Cliniquement; cette observation se résume à l'évolution d'une septicémie staphylococcique dont le point de départ est un foyer septique constitué après prostatectomie; le malade se plaignait en outre de lésions ostéoarticulaires évolutives; dans des régions variées (hanche; rachis) pour lesquelles le staphylocoque a peut-être joué un rôle sans qu'on puisse l'affirmer.

L'évolution de cette septicémie peut être envisagée sous deux angles différents :

- 1 - sur le plan purement infectieux; alors qu'il existait nettement une association synergique; ne laissant que 0,01 % de survivants; l'action bactéricide de cette association pénicilline-chloramphénicol fut inexistante in vivo; il est probable que le foyer prostatique septique réalisait une très forte concentration bactérienne où s'élaborait activement la pénicillinase qui inhibait l'action de la pénicilline; donc de la synergie bactéricide; aussi; dans ces conditions; le chloramphénicol n'exerça qu'une action toute bactériostatique; incapable de stériliser l'organisme; et qui cessait dès que l'antibiotique n'était plus administré.
- 2 - sur le plan fonctionnel de l'appareil urinaire; l'évolution se fit progressivement vers l'infection par voie ascendante de tout l'arbre excréteur; le retentissement rénal aboutit

à une azotémie rapidement croissante et qui devait emporter le malade dans un état de collapsus complet, avec une hypothermie dont elle était la cause.

OBSERVATION n° 12

Le 4 octobre 1952, la jeune Rosine RIB ..., âgée de deux mois, entre dans le service du Professeur Julien MARIE à l'hôpital des Enfants-Malades.

Le début de la maladie est très récent : en effet, né après un accouchement normal et jusque-là bien portant, ce nouveau-né présente depuis le 29 septembre une toux sèche, fréquente, et un catarrhe nasal, mais sans troubles digestifs : les selles restent normales.

En quelques jours, la température va s'élever peu à peu. Le 3 octobre, on note une rhino-pharyngite importante. Mais c'est le lendemain, 4 octobre, qu'éclate le drame : la température est à 39°4, l'état général s'est fortement aggravé, l'enfant est très abattu, une constipation s'installe. Cependant, il n'y a aucuns signes pulmonaires. L'enfant est aussitôt transporté aux Enfants-Malades, où il reçoit une association antibiotique complexe.

Le 7 octobre, une otite gauche purulente est paracentésée : il s'écoule du pus et du sang qui sont prélevés, mais dont les cultures restent stériles. Le même jour, des signes pulmonaires sont apparus : râles sous-crépitaants dans les deux champs pulmonaires, mais surtout nets à droite, submatité et souffle pleural à la base droite. Une ponction pleurale permet de ramener quelques gouttes de pus franc, épais, jaune, où l'on mettra en évidence du staphylocoque doré.

Dans la journée, le nourrisson présente une hématomatose de sang rouge; on retrouve du sang noir dans les selles. Dans la soirée, la température dépasse à nouveau 39°, et l'hémoculture est positive et permet d'isoler un staphylocoque doré.

Le lendemain 8 octobre, l'enfant présente un peu de tirage, avec battements des ailes du nez. L'examen pulmonaire montre, en arrière, une matité franche des deux tiers infé-

rieurs du poumon droit; à gauche, la sonorité et le murmure vésiculaire sont légèrement diminués dans la moitié supérieure du champ postérieur. Une radiographie pulmonaire montre une image du pneumothorax partiel à droite, avec déviation à gauche du coeur; par de nombreux clichés, on précise qu'il existe de grosses bulles gazeuses dans le lobe moyen droit.

Malgré le traitement antibiotique complexe, la température se stabilise autour de 38°. L'état du nouveau-né n'est d'ailleurs pas brillant. Le 13 Octobre, il présente des vomissements sanglants dans la journée. Sur l'hémithorax droit est apparu, en arrière une tuméfaction de 3 cm de hauteur, élastique, non fluctuante, non crépitante, située en regard des 10ème et 12ème côtes.

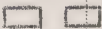
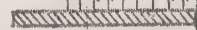
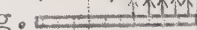
La sonorité pulmonaire est normale à gauche tandis qu'à droite, la matité est complète à la base et qu'une submatité s'étend à toute la moitié inférieure de l'hémithorax, en tournant dans l'aisselle.

Les urines restent stériles à la culture.

Le 16 octobre le placard oedémateux de la paroi thoracique postérieure s'est nettement étendu (8 cm de hauteur sur 4 cm de largeur). Une ponction pleurale ramène à nouveau 2 à 3 cm³ de pus épais; où l'on découvre de nombreux amas de staphylocoques; mais les cultures resteront négatives. L'enfant est très fatigué et présente une dyspnée avec polypnée importante (80 à la minute); il présente quelques crachats purulents striés de sang.

Le 18 octobre, l'état général de l'enfant est toujours aussi mauvais, mais la température descend à la normale. On trouve à l'examen un gros foie débordant de trois travers de doigts le rebord costal et légèrement douloureux. Une troisième ponction pleurale ramène 15 cm³ d'un pus plus fluide; avec de nombreux polynucléaires lysés et où la culture montrera après 48 heures, la présence de quelques colonies de staphylocoques dorés.

Le 20 octobre, on trouve quelques cylindres granuleux dans le culot urinaire; en même temps que des cellules épithéliales, des leucocytes et des hénaties; mais la culture reste stérile. Le 23 octobre, l'enfant fait une vomique plus abondante : l'expectoration sanglante et purulente contient de

	1952: sept.	octobre	novembre
Pénicilline	1M.	 (+ 0,25 localement)	
Streptomycine	0,5g.	 (+ 0,25 localement)	
Auréomycine	0,5g.		
Chloramphénicol		0,5g.  (+ 0,25 localement)	
Terramycine		0,5g. 	
		Adiazine 2g.  Néomycine	
40°			
39°			
38°			
37°			
<u>Staphylocoques</u> :	sang :	+	
	pus	+	+

OBSERVATION N° 12 : Rosine Rib...

(Otite et rhino-pharyngite purulentes,
suivies de pleurésie purulente)

nombreux polynucléaires plus ou moins altérés, avec de rares staphylocoques : les cultures en sont négatives.

Les jours suivants, l'état général de l'enfant reste sérieusement atteint. Un ballonnement abdominal se manifeste; bientôt masqué par un oedème considérable de la paroi abdominale; oedème qui s'étend également aux membres inférieurs; aux régions lombaires : c'est un oedème blanc, déclive, mou; prenant le godet. On retrouve en abondance dans le culot urinaire des cellules épithéliales, des hématies, des leucocytes et des cylindres granuleux. La radiographie montre toujours une opacité pulmonaire droite étendue.

L'enfant meurt le 30 octobre, en état de cachexie complète, et avec un volumineux oedème déclive.

Le traitement de cette staphylococcie a consisté en :

- 1 - une association de 0,50 g. par jour de streptomycine; auréomycine et terramycine donnée depuis l'entrée à l'hôpital de l'enfant.
- 2 - des cures successives discontinues de pénicilline (2 cures de 1 million d'unités pendant 5 jours chaque fois); de chloramphénicol (0,50 g. par jour pendant les 8 derniers jours); d'adiazine (2 g. par jour pendant 3 jours); puis de néomycine (pendant les cinq derniers jours).
- 3 - un traitement local intrapleurale; tous les deux jours; avec la streptomycine; l'auréomycine; la terramycine (0,25 g. de chaque) puis la néomycine (0,01 g.).

Une étude du germe fut demandée le 26 octobre au Docteur CHABBERT. Elle montra :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE				
<u>Pénicilline</u> : souche résistante productrice de pénicillinase					
<u>Streptomycine</u> : souche sensible (0,5 γ /cm ³)					
<u>Auréomycine</u> : souche sensible (0,7 γ /cm ³)					
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensible (3 γ /cm ³)					
<u>Terramycine</u> : souche sensible (0,6 γ /cm ³)					
		P	S	C	T
	P	+	0,01	10	10
	S		1	0,1	0,1
	C			10	5
	T				10
	(en % de survivants)				
<u>ASSOCIATION DE CHOIX</u> : Pénicilline + streptomycine					

Les résultats parvinrent trop tard pour qu'une reprise du traitement pénicilliné puisse être envisagé.

Cette observation de septicémie décrit une forme très grave de staphylococcie : pleurésie purulente, staphylôme pulmonaire avec pneumothorax secondaire ou abcédation tardive, atteinte progressive du fonctionnement rénal, le tout survénant chez un nourrisson de deux mois.

Nous avons vu, au chapitre précédent, la gravité de ces staphylococcies pulmonaires chez l'enfant, et surtout en cas de pleurésie purulente. Chez notre petit malade, l'évolution n'a d'ailleurs pas été foudroyante puisqu'elle a duré un mois entier.

Mais il faut dire que le traitement a été sans action sur cette septicémie, bien que le germe soit sensible individuellement à quatre antibiotiques sur cinq. Ceci revient à répéter que le test de bactériostase a souvent peu de valeur quand il s'agit de staphylocoques.

On peut regretter toutefois que le traitement pénicilliné n'ait pas été donné à plus fortes doses et pendant un temps plus long : en agissant ainsi précocement, avant que ne se collecte la pleurésie purulente, on pouvait espérer que la synergie pénicilline-streptomycine constatée in vitro soit également active dans l'organisme.

OBSERVATION n° 13

Le 10 novembre 1952, Monsieur VAL ..., âgé de 53 ans, entre dans le service de l'hôpital Pasteur, dans un état comateux apparu au cours d'une pyrexie.

Le début de la maladie remonte au 20 octobre environ : à cette date le malade souffre d'un anthrax du menton, banal en apparence. La réaction fébrile et les signes inflammatoires justifient la mise à un traitement antibiotique sous forme d'auromycine, à doses modérées. Sous cette influence, les signes locaux diminuent et l'anthrax guérit en une quinzaine de jours.

La température qui avait atteint 40°, amorce une nette défervescence, mais passagère, car bientôt s'installe un état fébrile continu, la température montant en quelques jours à 39° où elle se maintient en oscillant de 38°5 à 40°.

Une hémoculture pratiquée en ville le 2/11/52 se montre négative. Devant l'absence d'action de l'auromycine sur cette fièvre, tout traitement antibiotique est suspendu pendant les deux jours précédant l'hospitalisation du malade.

À son entrée, le 10/11/52, le malade est dans le coma, avec délire doux et tranquille. Il ne répond pas aux questions posées.

Sur le menton, la plaie de son anthrax est presque entièrement cicatrisée. La cavité buccale du malade est encombrée de mucosités, la gorge est rouge dans son ensemble.

L'examen pulmonaire révèle, du côté gauche, des râles sibilants et des ronchus disséminés dans tout le champ pulmonaire, avec, vers la base, une zone de submatité où le murmure vésiculaire est diminué.

La tension artérielle est à 9/7,5; le pouls est régulier mais rapide, battant entre 100 et 140 fois à la minute. On découvre un souffle systolique, rude et râpeux, irradiant en écharpe entre les foyers mitral et aortique.

L'abdomen est souple; le foie normal; la rate est nettement percutable.

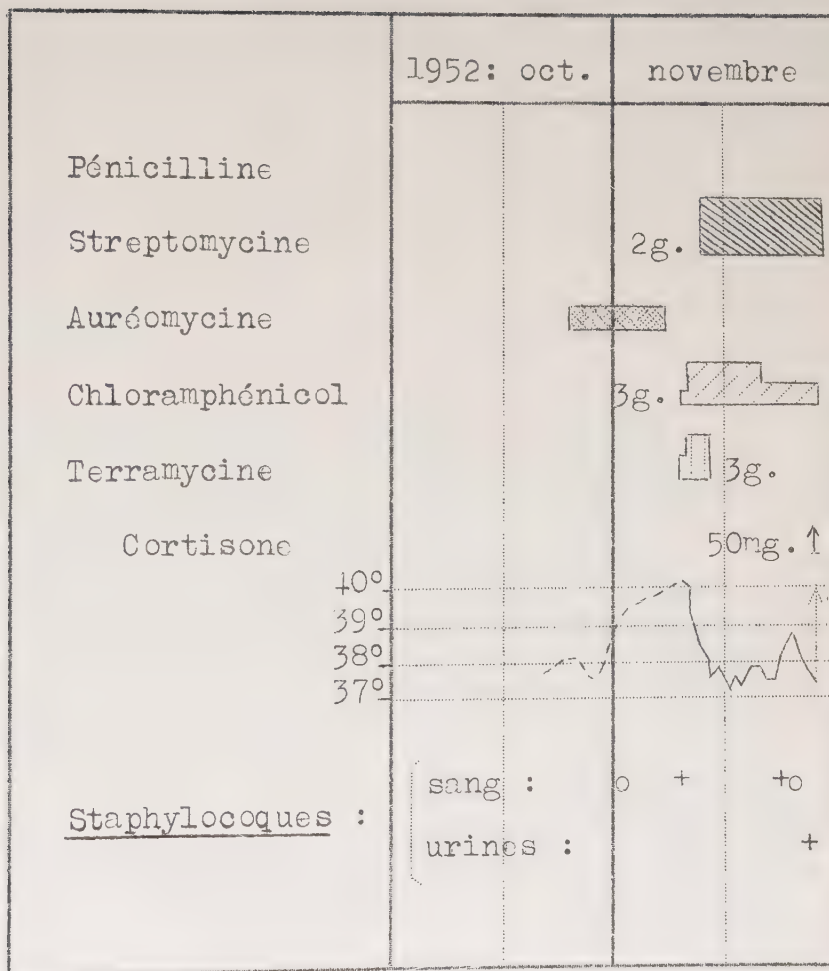
Le tableau est encore assombri lorsque, par l'interrogatoire de la famille, on apprend que le malade est un éthylique avéré.

Dès l'entrée du malade, une hémoculture est pratiquée. On institue également un traitement antibiotique, consistant en l'association de terramycine (3 g. par jour) et de chloramphénicol (3 g. par jour).

Le 12/11/52, la numération globulaire signe l'état infectieux du malade : 3.900.000 globules rouges et 10.400 globules blancs dont 94 % de polynucléaires neutrophiles. Une confirmation est donnée par le laboratoire qui a pu isoler, de l'hémoculture faite l'avant-veille, un staphylocoque doré dont l'étude du comportement vis-à-vis des antibiotiques, donne les résultats suivants :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE				
<u>Pénicilline</u> : souche résistante productrice de pénicillinase		P	S	C	T
<u>Streptomycine</u> : souche sensible (1,4 γ /cm ³)	P	+	0.1	10	+
<u>Auréomycine</u> : souche échappant au traitement	S		0.1	0.01	100
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensible (7 γ /cm ³)	C			1	1
<u>Terramycine</u> : souche sensible (3,2 γ /cm ³)	T				+
Sulfamides usuels (souche résistante)					
(en % de survivants)					
ASSOCIATION DE CHOIX : Streptomycine + chloramphénicol					

(en % de survivants)



OBSERVATION N° 13 : Val...

(Septicémie grave (coma), avec foyer pulmonaire, endocardite et pyurie, chez un éthylique avéré)

Devant ces conclusions, la terramycine est abandonnée et remplacée par des injections quotidiennes de 2 g. de streptomycine, le chloramphénicol étant toujours prescrit à raison de 3 g. pro die.

Sous l'action de ce traitement, la température s'abaisse rapidement; malgré l'aide d'analeptiques cardio-vasculaires et d'extraits cortico-surrénaux, l'état du malade reste grave; la langue est sèche, l'urine contient de l'albumine, et le 13/11/52, le taux de l'urée sanguine est à 1 g.35 par litre.

Néanmoins, le malade sort peu à peu de son coma; et commence à s'alimenter légèrement. A ce moment, se précise un tableau de polynévrite alcoolique des membres inférieurs.

Le 19 novembre, la température atteint à nouveau 38°, et une hématurie importante se produit.

Deux jours après, s'ébauche une défervescence; et la dose de chloramphénicol est ramenée à 1,50 g. par jour.

Le 23/11/52, le malade fait une deuxième hématurie; plus abondante que la première.

En même temps, la température monte graduellement et atteint 39° le 25 novembre au soir. A ce moment, l'hémoculture est positive, et permet d'isoler à nouveau un staphylocoque doré. La leucocytose est encore à 10.800 dont 89 % de polynucléaires. Par contre l'urée du malade est redevenue normale (0,35 g. par litre).

Mais la température redescend aussi régulièrement qu'elle était montée; le 26/11, elle n'est plus qu'à 38°, et l'hémoculture est négative. Le lendemain matin, la température atteint 37°4.

Le malade se sent alors beaucoup mieux; mais son état reste précaire : le 27/11, un culot urinaire montre la présence de leucocytes nombreux, d'hématies en abondance, et une culture de ces urines permet d'isoler à nouveau, avec un Proteus de surinfection, un staphylocoque doré. De même, les tests hépatiques sont révélateurs du terrain particulièrement défavorable sur lequel s'est greffée cette staphylococcie :

Test de Gros : positif
Test de Hanger: +++
Cholestérol : 0,80 g. par litre

Aussi, bien que la septicémie semblât devoir s'améliorer, le malade fit une mort subite, le 28 novembre au soir, alors que la température était montée brusquement à 40°1; peut-être sous l'effet d'une dose modérée de cortisone (50 mg par jour) dont la prescription avait été ordonnée le matin même.

Ce qui frappe dans cette observation, c'est le terrain alcoolique particulièrement défavorable où la maladie évolua. La septicémie se manifesta d'abord par l'apparition d'un coma; puis les localisations secondaires furent le poumon, peut-être l'endocard (car la notion d'antécédents rhumatismaux ne nous a pas été signalée) et sûrement le rein (pyurie).

L'action du traitement antibiotique fut moyenne puisque l'association prescrite n'empêche pas la "reprise" de la maladie, bien qu'elle se soit montrée particulièrement active in vitro. Si ce traitement avait pu être prolongé plus longtemps, nous sommes pourtant persuadés que, dans ce cas, la guérison de l'infection aurait été réalisée. La contradiction de l'évolution avec les prévisions du laboratoire n'est donc ici qu'apparente.

OBSERVATION n° 14

Le 15 octobre 1952, la jeune Françoise MEN ..., âgée de 13 ans, entre dans le service du Dr SEMELAIGNE à l'hôpital Saint-Joseph, pour ostéomyélite aiguë.

Le début de la maladie est récent et date du 12 octobre 1952; la malade ressent alors une violente douleur au niveau du genou droit; la température atteint 38°6 et monte progressivement pour atteindre 40°6 le surlendemain. On décide alors, l'état général de l'enfant s'aggravant peu à peu, son hospitalisation pour le lendemain.

A l'entrée à St-Joseph, le 15 octobre 1952, la malade se présente dans un état septicémique sévère; avec faciès terreux; vomissements répétés; la température est à 40°-41°, avec un

pouls rapide, en rapport avec le degré de fièvre; mais mou et mal frappé; la tension artérielle est à 10-6 (elle se tiendra à peu près constamment à ces chiffres pendant toute la maladie).

Les signes locaux sont nets au niveau du genou qui est globuleux; tendu par un oedème remontant vers la cuisse; la palpation réveille une douleur transfixiante, circonférentielle, extrêmement vive au niveau de l'extrémité inférieure du fémur; l'impotence fonctionnelle est totale. Aussi le membre atteint est-il immobilisé dans un plâtre.

On découvre de plus un autre foyer ostéomyélique au niveau des métacarpiens de la main droite.

Il n'y a pas de signes méningés; une douleur thoracique droite, dont se plaint le malade se révèle à la radiographie sans substratum anatomique pleural ou pulmonaire.

Les urines sont foncées, peu abondantes, et contiennent de l'albumine (1,80 g. par litre); le culot urinaire, outre un important dépôt d'urates, montre la présence de nombreux cylindres hyalins, et d'assez nombreux cylindres granuleux, avec des cellules desquamatives d'origine rénale; il ne contient pas de germes à la culture, ni de B.K. à l'examen direct.

La numération globulaire donne les chiffres suivants : 5.000.000 globules rouges et 10.240 globules blancs dont 74 % de polynucléaires neutrophiles.

Une hémoculture faite le premier jour montre la présence dans le sang d'un staphylocoque doré; sa sensibilité aux antibiotiques est étudiée et l'antibiogramme donne les renseignements suivants :

Pénicilline	:	insensible
Streptomycine	:	très sensible
Chloramphénicol	:	sensible
Auréomycine!	:	très sensible
Terramycine	:	très sensible

Cependant, avant d'avoir ces résultats, l'enfant a reçu, dès son arrivée dans le service, un traitement antibiotique associé aux doses quotidiennes suivantes : pénicilline (4.000.000 d'unités pendant 3 jours, puis 3,2 millions) + streptomycine (1 g.) + terramycine (2 g.).

En plus, on prescrit des analeptiques cardio-vasculaires; des extraits cortico-surrénaux; et des petites transfusions (cinq transfusions de 100 à 200 cm³).

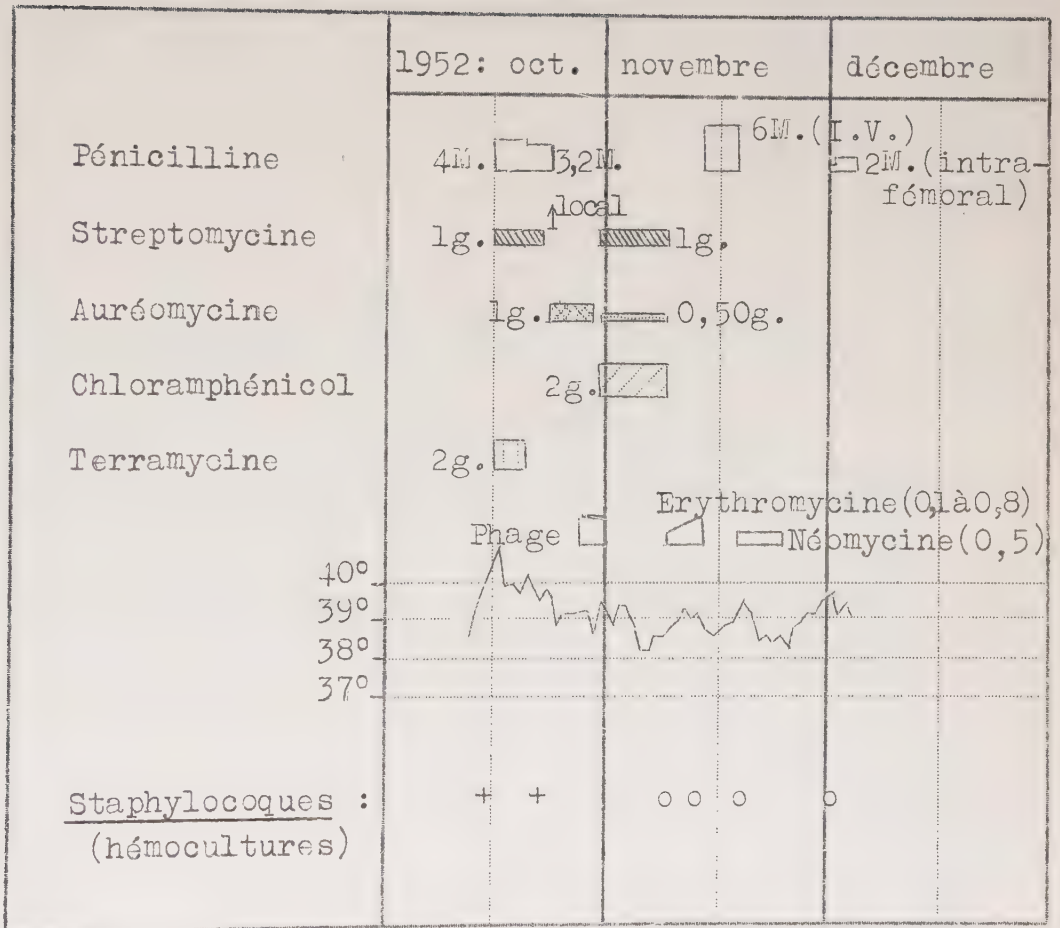
Sous l'action de cette thérapeutique, l'état général semble s'améliorer, mais la température reste très élevée, oscillant entre 39° et 40°.

Le 21/10, les urines sont légèrement hématuriques; mais toujours stériles à la culture. Le lendemain, l'hémoculture est encore positive et on isole encore un staphylocoque doré.

On décide alors de suspendre le traitement entrepris; et de le remplacer par 3 g. d'auréomycine par jour auxquels on ajoute 3 injections de bactériophage. Ce traitement reste lui aussi sans action sur la température et sur l'état local. Le 28/10, l'hémoculture est positive à nouveau.

Cependant, la souche isolée de l'hémoculture du 22 a été confiée au Docteur CHABBERT qui effectue sur elle la recherche des pouvoirs bactériostatique et bactéricide des antibiotiques; et qui fournit les résultats suivants :

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	POUVOIR BACTERICIDE			
<u>Pénicilline</u> : souche résistante productrice de pénicillinase	P	S	C	T
<u>Streptomycine</u> : sensibilité limitée (5,9 γ /cm ³)	P	+	0.01	1
<u>Auréomycine</u> : souche sensible (1,2 γ /cm ³)	S		0.01	0.01
<u>Chloramphénicol</u> : souche sensible (8,5 γ /cm ³)	C		1	1
<u>Terramycine</u> : souche sensible (0,5 γ /cm ³)	T			1
(en % de survivants)				
ASSOCIATION DE CHOIX : Streptomycine + chloramphénicol ou Streptomycine + auréomycine ou terramycine				



OBSERVATION N° 14 : Mén...

(Septicémie grave avec plusieurs foyers d'ostéomyélite, et atteinte rénale fonctionnelle)

Ces différentes associations de choix préconisées ne sont pas plus bactéricides que la streptomycine employée seule; mais l'emploi des antibiotiques du groupe II associés à la streptomycine doit permettre de retarder la survenue d'une streptomycino-résistance éventuelle.

Ces associations qui donnent de si bons résultats "in vitro", vont au contraire être totalement dénuées d'action sur la maladie.

En effet, la malade va recevoir successivement, jusqu'à sa sortie de l'hôpital, les traitements antibiotiques suivants (doses quotidiennes) :

- du 30/10 au 8/11 une association streptomycine (1 g.); auréomycine (0,50 g.) et chloramphénicol (2 g.)
- du 9 au 13 novembre, 0,40 puis 0,30 g. d'érythromycine.
- du 14 au 18 novembre, six millions de pénicilline en perfusions I-V.
- du 19 au 24 novembre, 0,50 g. de néomycine.
- enfin, du 1er au 4 décembre, on institue des perfusions intrafémorales avec deux millions d'unités de pénicilline.

Tous ces différents traitements n'ont eu pour ainsi dire aucune action sur la température qui s'est maintenue le matin régulièrement au dessus de 38°, pour atteindre le soir 39°5 ou 40° en moyenne. Pendant toute cette période, la malade reste très affaiblie, la tension se maintient aux environs de 10-6.

Au début de novembre est apparue une pleurésie droite avec un liquide clair (contenant 80 % de polynucléaires) et stérile à la culture. Une ponction faite au genou a ramené quelques gouttes de pus amicrobien. La leucocytose atteint 22.000 (dont 90 % de polynucléaires neutrophiles), mais le chiffre de globules rouges est toujours normal.

Cependant on est autorisé à penser que l'influence de ces antibiotiques n'a pas été vaine : en effet, les 9, 13 et 25 novembre, et le 1er décembre, des hémocultures furent pratiquées, qui, toutes les quatre, restèrent négatives après un séjour prolongé à l'étuve.

Mais si une certaine action a existé sur la bactériémie, aucun traitement n'a été capable d'agir sur la température, ni de guérir l'enfant. L'état désespéré de leur fille incite les parents à se soucier de l'hôpital (le 4 décembre 1952) pour la

reprendre chez eux.

Depuis la sortie de l'hôpital, nous n'avons eu que quelques renseignements sur la malade; elle a subi une désarticulation de sa hanche gauche, mais l'os iliaque sous-jacent est atteint à son tour. L'état reste donc aussi grave.

Cette observation semble être un échec total des antibiotiques qui n'ont même pas eu d'action sur la température. Cette résistance au traitement s'explique difficilement par la forme clinique de cette septicémie qui est banale : septicémie d'allure assez grave au début, mais donnant seulement des localisations osseuses et une atteinte rénale fonctionnelle.

Dans le "cocktail antibiotique" important que la malade a reçu, il est bien difficile de préciser l'action de ces différents antibiotiques. La seule constatation que l'on puisse faire est que la cure qui a été la plus longue n'a duré que neuf jours. Il est permis de regretter que les associations où entraient la streptomycine n'aient pas été prescrites pendant une période nettement plus prolongée. Peut-être alors aurait-on pu avoir quelque action sur ces foyers d'ostéomyélite, qui constituent à coup sûr, comme nous l'avons rappelé dans le chapitre précédent, des cas difficiles à traiter par les antibiotiques.

o o

En conclusion, après avoir étudié pour chacun de ces cas cliniques, l'association d'antibiotiques la plus bactéricide in vitro, nous avons essayé de dégager l'incidence clinique de ces résultats.

Si dans certains cas, la guérison du malade était prévue grâce à un effet favorable in vitro de l'antibiotique (3 cas), et dans d'autres un échec thérapeutique sûr à cause de l'absence d'antibiotique et d'association de choix in vitro (3 cas), dans des cas moyens au contraire, où existait une association de choix peu bactéricide (0,01 à 1 % de survivants) la guérison du malade ne fut pas toujours obtenue ou très lentement - (4 cas).

Enfin dans 4 autres cas graves, malgré l'existence d'une association de choix laissant 0,01 % de survivants, la mort est

survenue; qu'il s'agisse soit d'une staphylococcie à foyers osseux multiples; rebelle à tous les antibiotiques (1 cas), soit de septicémie où le terrain joue un grand rôle (1 alcoolique; 1 urémique; 1 nourrisson). Nous avons d'ailleurs discuté individuellement ces quatre cas.

En définitive; dans la majorité des cas traités; il y a concordance entre la clinique et le laboratoire. Malheureusement; dans un grand nombre de cas de staphylococcies; "il n'existe pas d'association de choix fortement bactéricide susceptible de déterminer une guérison rapide (70).

Chez tous nos malades; l'association de choix qui avait été préconisée par le laboratoire; fut pourtant le meilleur traitement antibiotique qu'il fût possible de leur appliquer.

CHAPITRE IV

CONDUITE DU TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Dans le chapitre précédent, nous avons montré la valeur de la recherche du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques, et l'intérêt de cette étude pour le choix du traitement d'une staphylococcie grave; nous avons vu les résultats obtenus dans quatorze cas de cette affection où la méthode fut employée.

En conséquence, il nous reste à préciser de quelle manière la conduite du traitement doit être envisagée pour le médecin praticien.

1°- Isolation du germe

Nous avons vu, dans notre première partie, qu'il était pratiquement impossible de traiter une staphylococcie grave sans avoir testé la sensibilité du germe responsable aux antibiotiques. Ceci est surtout indispensable pour le staphylocoque dont on connaît la grande facilité de résistance aux antibiotiques.

Donc, pratiquement, le premier geste thérapeutique sera d'essayer par tous les moyens de mettre en évidence le staphylocoque responsable : hémocultures répétées (pour éviter de prendre en considération un seul résultat positif qui pourrait n'être qu'une souillure); ponction d'abcès, urocultures; examen de crachats, etc.....

L'isolement du germe doit se faire avant tout traitement antibiotique, qui serait capable de rendre indécélable le germe, et cela en quelques heures. Dans la plupart des cas, il est possible de surseoir pendant 2 ou 3 jours, au traitement.

Ce n'est que dans des cas particulièrement sévères que le traitement antibiotique sera mis en oeuvre; mais seulement après le prélèvement du produit biologique suspect : dans ces rares cas, il semble opportun de conseiller un traitement associé pénicilline-streptomycine, à hautes doses d'emblée (5 à

10 millions d'unités; et 1 à 2 g. par jour); pour éviter une résistance acquise d'une part, et surtout pour se mettre dans les conditions les plus favorables pour inhiber une souche éventuellement productrice de pénicillinase (dose forte et traitement précocé, avant la pullulation des germes).

Signalons enfin qu'il est nécessaire de recommencer régulièrement ces isoléments bactériens en cours de traitement de façon à pouvoir tester plusieurs fois le germe dont on sait le comportement très variable; parfois en quelques jours. De plus, on décèlera par cette méthode un éventuel changement de l'espèce microbienne responsable de la maladie.

2°- Tests de sensibilité au laboratoire

Nous avons longuement insisté sur l'habituelle absence de valeur des techniques mettant en jeu la bactériostase; dans le cas des staphylococcies qui ne sont susceptibles de guérir que si l'antibiotique est capable de tuer le germe.

Nous avons vu également que seul le pouvoir bactéricide avait un intérêt dans l'étude des associations d'antibiotiques.

C'est donc cette méthode que le laboratoire emploiera. Par la technique de CHABBERT, on est à même, une fois le germe isolé, d'avoir une réponse sur l'action bactéricide des antibiotiques isolés et associés, en 48 heures.

Il est sage, toutefois, d'effectuer la recherche de la sensibilité du germe aux antibiotiques, par la méthode des disques, dans le seul but de confronter les résultats donnés par les deux méthodes.

3°- Interprétation et choix de l'antibiotique

Ce qui doit donc guider le choix est avant tout le pouvoir bactéricide de l'antibiotique. La technique de CHABBERT donne des renseignements aussi bien pour prescrire un antibiotique isolé qu'une association.

Le choix d'un antibiotique employé seul peut se présenter sous trois aspects :

- 1°- si l'antibiogramme montre que le germe est très sensible à un antibiotique, et que ce même antibiotique ne laisse que 0,01 % de survivants, on a toutes les chances de guérir son malade avec ce seul antibiotique.
- 2°- Si on a le choix entre deux antibiotiques inhibant tous deux au même taux le germe responsable de l'affection, l'antibiotique de choix est celui qui a le plus fort pouvoir bactéricide.
- 3°- Si un antibiotique est nettement plus bactériostatique que bactéricide, et qu'un autre ait des propriétés inverses, on devra employer, à doses fortes, l'antibiotique le plus bactéricide qui seul peut guérir une staphylococcie.
- 4°- Enfin, à pouvoir bactéricide égal, le choix sera donné à l'antibiotique le moins toxique : c'est le gros avantage de la pénicilline, pratiquement atoxique, et douée d'un fort pouvoir bactéricide. C'est sans conteste l'antibiotique de choix dans de nombreux cas de staphylococcies; il semble qu'employée précocement et à hautes doses, la pénicilline soit même susceptible d'inhiber un germe producteur de pénicillinase.

Dans bien des cas d'ailleurs, on ne trouvera pas d'antibiotique isolé qui ait un pouvoir bactéricide suffisant sur le staphylocoque. Il est alors nécessaire de rechercher une synergie éventuelle entre deux de ces antibiotiques. Nous avons vu que, contrairement aux aphorismes un peu schématiques qui avaient été énoncés à la suite des travaux de JAVETZ et GUNNISON, on peut voir des synergies apparaître entre pratiquement n'importe quel antibiotique. Toutefois pour le staphylocoque, les synergies les plus fréquentes sont les associations suivantes :

- pénicilline - streptomycine;
- pénicilline - chloramphénicol;
- streptomycine et antibiotiques du groupe II.

"La nécessité d'associer les antibiotiques entre eux apparaît d'autant plus vive que le fait d'en donner un seul peut rendre le germe résistant, dans une certaine mesure, à ceux qui n'ont pas été donnés" : ainsi s'exprime BESANÇON qui cite les deux séries de travaux de HERELL et de PANSY portant sur la résistance croisée existant au sein du groupe II (aureomycine - chloramphénicol - terramycine) (7).

Le deuxième avantage de prescrire les antibiotiques associés est que, par cette méthode, on évite la résistance acquise; un germe devenant beaucoup plus difficilement résis- tant à deux antibiotiques à la fois qu'à un seul. Mais dans ce but il est nécessaire d'associer d'emblée les antibiotiques et non secondairement à l'échec d'un de ceux-ci; il faut ensuite les prescrire à des doses suffisamment fortes pour éviter cette acquisition de résistance "par paliers" comme cela est le cas pour le chloramphénicol par exemple.

Le troisième avantage d'une association d'antibiotiques est; nous l'avons dit, la mise en jeu d'une synergie éventuel- le existant entre eux; réduisant le taux des survivants à un chiffre où l'on peut espérer une guérison rapide (0,01 % de survivants par exemple).

4°- Conduite du traitement

Une fois choisi l'antibiotique ou l'association antibio- tique de choix, il faut en prescrire la dose nécessaire.

Pour cela, on peut se baser sur la sensibilité générale du germe à l'antibiotique, en multipliant la concentration ac- tive par un certain coefficient. Les travaux de EAGLE et MUSSELMAN (cités par FLOREY : 34, p. 67) ont montré, après des expériences faites sur des souris et des lapins, qu'il faut "deux à cinq fois le taux bactéricide in vitro pour obtenir l'effet protecteur optimum contre l'infection."

Pour connaître le taux d'antibiotique réalisé dans le sang suivant la dose injectée, on peut se rapporter aux indications statistiques données par DAWSON et HOBBS pour la pénicilline : suivant la dose quotidienne injectée, on obtiendra un taux sanguin moyen de :

0,2 U.O./cm ³ pour	500.000 unités par jour			
0,5 " "	1.000.000 " "	"	"	"
2 " "	2.000.000 " "	"	"	"
3,2 " "	5.000.000 " "	"	"	"
6,6 " "	10.000.000 " "	"	"	"

Mais les valeurs extrêmes peuvent varier de 1 à 10. C'est dire l'intérêt, en cas d'échec du traitement avec des doses bien ajustées, de rechercher le taux de l'antibiotique dans le

sang, ou dans les autres humeurs (L.C.R., liquide pleural, etc..)

Dans certains cas, notamment avec la pénicilline, il sera nécessaire, pour obtenir des taux sanguins suffisants, supérieurs au taux minimum inhibiteur in vitro, d'avoir recours aux perfusions intraveineuses continues (cf. par exemple l'observation n° 9).

En définitive, répétons qu'il faut frapper avec des doses fortes d'emblée (1 à 20 millions d'unités de pénicilline par jour, 1 à 2 g. par jour de streptomycine, 2 à 3 g. pour les antibiotiques du groupe II par jour, par exemple). La durée du traitement est fonction de l'évolution : il y a intérêt à poursuivre le traitement, sans en rien changer, pendant les 10 ou 15 jours au minimum qui suivent la guérison clinique apparente, puis de le cesser brusquement, quitte à tout recommencer si une "reprise" de la maladie se dessine.

La surveillance clinique d'un malade traité, mis à part les phénomènes d'intolérance ou d'intoxication dus aux antibiotiques, doit consister surtout dans le dépistage de foyers isolés, qui évoluent de façon latente ou larvée sous l'action du traitement, mais qui sont susceptibles de réaliser une pullulation locale de germes résistants qui ensemençeront à nouveau l'organisme quelque temps plus tard.

Enfin nous avons vu que parfois les antibiotiques sont incapables de guérir la maladie; il peut donc être intéressant de faire préparer, à partir du germe, un bactériophage spécifique qui ne sera actif que s'il est employé précocement. D'autre part, les antibiotiques n'étant pas susceptibles de créer l'immunité, il peut être utile pour consolider ou achever la guérison, de mettre en œuvre l'antitoxine staphylococcique ou un autovaccin : ces moyens thérapeutiques semblent particulièrement indiqués lorsque l'affection prend une allure chronique désespérante.

o
o o

Quels sont les résultats d'ensemble de ces traitements et quel est le pronostic général des staphylococcies?

De notre étude, il ressort que les staphylococcies restent des affections graves. En 1945, alors que la pénicilline permettait tous les espoirs, BABIETY écrivait cependant (2) que "si les formes les plus graves ont une mortalité de 80 à 90 %, les formes les moins sévères sont encore gravées d'une morta-

lité de 50 %".

Les auteurs anglo-américains nous semblent moins pessimistes : alors que SKINNER et KEEFER, pour 122 cas de staphylococcémies avaient, en 1941, une mortalité de 82 % environ, les mêmes auteurs obtenaient, en 1944, avec la pénicilline, 54 guérisons sur 91 cas de septicémies à hémocultures positives (48).

Cependant il y a lieu de juger avec réserves ces statistiques d'ensemble où sont groupées aussi bien des formes septiciques aiguës graves, que des cas d'ostéomyélites subaiguës où une bactériémie toute passagère ne constitue évidemment pas un facteur d'aggravation (HERELL).

Les statistiques classées soit d'après les formes évolutives de la maladie, ou bien suivant la forme anatomique des localisations, nous semblent plus valables. Citons par exemple les 12 cas mortels de CHAPTAL (18) sur les 15 cas récents de staphylococcie pulmonaire du premier âge qu'il a observés.

Nous pouvons citer également les 12 cas mortels sur les 18 endocardites à staphylocoques traitées par LEVINSON (55).

Tous les auteurs s'accordent pour dire que malgré les nombreux succès obtenus avec les antibiotiques depuis la pénicilline, le pourcentage de guérison n'a toutefois pas été beaucoup modifié, les staphylococcies ayant acquis ces dernières années une gravité particulière. C'est ainsi que RAMSAY et VAHRAAN (80 bis), comparant les résultats avant et après l'usage de la pénicilline, ont trouvé :

- avant 1943, 10 cas mortels sur 23 (soit 43,4 %)
- de 1943 à 1948, 2 cas mortels et 4 cas résistant au traitement, sur 8 cas traités.

La gravité actuelle des staphylococcémies semble liée à l'acquisition rapide par le germe d'une résistance aux antibiotiques, et particulièrement à la pénicilline.

La fréquence des staphylocoques producteurs de pénicillinase ne cesse d'augmenter (cf. première partie, chapitre II). Nous avons vu que très souvent l'origine de ces souches venait d'une contamination par voie cutanée ou nasale, particulièrement fréquente à l'hôpital.

Le traitement de ces affections à staphylocoques producteurs de pénicillinase ne semble toutefois pas être une impossibilité. Indépendamment de l'intérêt possible d'une substance s'opposant à l'élaboration de cet enzyme in vivo (sérum de lapin anti-pénicillinase de PERLSTEIN et LIEBMANN; travaux cités par SPINK : 91) nous avons vu que la simple recherche de l'association antibiotique la plus bactéricide avait réussi à guérir 6 de nos 14 malades atteints d'affections à staphylocoques producteurs de pénicillinase (42,8 % de guérisons).

D'ailleurs chez certains de ces malades, la pénicilline elle-même fut active, à condition d'être employée précocément et à doses fortes, et à l'intérieur d'une association synergique, l'association pénicilline-streptomycine semblant souvent très favorable (René MARTIN : 65).

CONCLUSIONS

Du travail que nous venons de relater, il se dégage deux faits principaux :

- 1°- la facilité très grande et très particulière avec laquelle le staphylocoque est capable d'acquérir une résistance aux antibiotiques, soit à la suite de variations d'ensemble dans le temps, soit à la suite d'un traitement antibiotique qui n'a pas été conduit de façon à éviter cette résistance dans l'organisme infecté.
- 2°- La difficulté de guérison de maladies comme les staphylococcies, dont la tendance à la chronicité est établie de façon immuable et indépendante des divers traitements appliqués jusqu'ici.

En face de cette maladie bien spéciale, et dont la fréquence et la gravité semblent augmenter de pair depuis une quinzaine d'années, le praticien est-il désarmé?

Il possède un arsenal thérapeutique important et qui s'accroît presque chaque année par l'apport de nouveaux antibiotiques. Mais il doit manier ces médicaments avec autant de circonspection que de fermeté :

- frapper fort et en associant les antibiotiques de façon à éviter la résistance;
- frapper juste et proscrire formellement, dans la mesure où il peut être évité, tout "traitement d'essai".

Il est donc nécessaire de tester "la sensibilité" du germe causal aux différents antibiotiques et à leurs associations. Cette dernière épreuve est indispensable si l'on ne veut pas employer des associations proprement antagonistes et dont l'effet s'annulerait ou favoriserait même peut-être la croissance du germe dans l'organisme.

Pour ces études de la sensibilité, deux méthodes sont employées qui se complètent :

- 1 - la recherche du pouvoir bactériostatique par une technique simple et suffisamment précise, telle la méthode de diffusion en gélose avec la technique des "disques" d'antibiotiques. Nous avons vu les limites de cette méthode appliquée au staphylocoque et le peu de renseignements valables qu'elle fournit dans l'étude des associations d'antibiotiques.
- 2 - La recherche du pouvoir bactéricide des associations par la technique de CHABBERT, dont les applications cliniques furent étudiées par René MARTIN, SUREAU et CHABBERT. Cette méthode fournit des renseignements valables sur l'existence recherchée d'une synergie entre deux antibiotiques, et, contrôlée par l'étude du pouvoir bactériostatique, elle nous semble efficace pour indiquer de façon précise l'association antibiotique de choix lorsqu'elle existe.

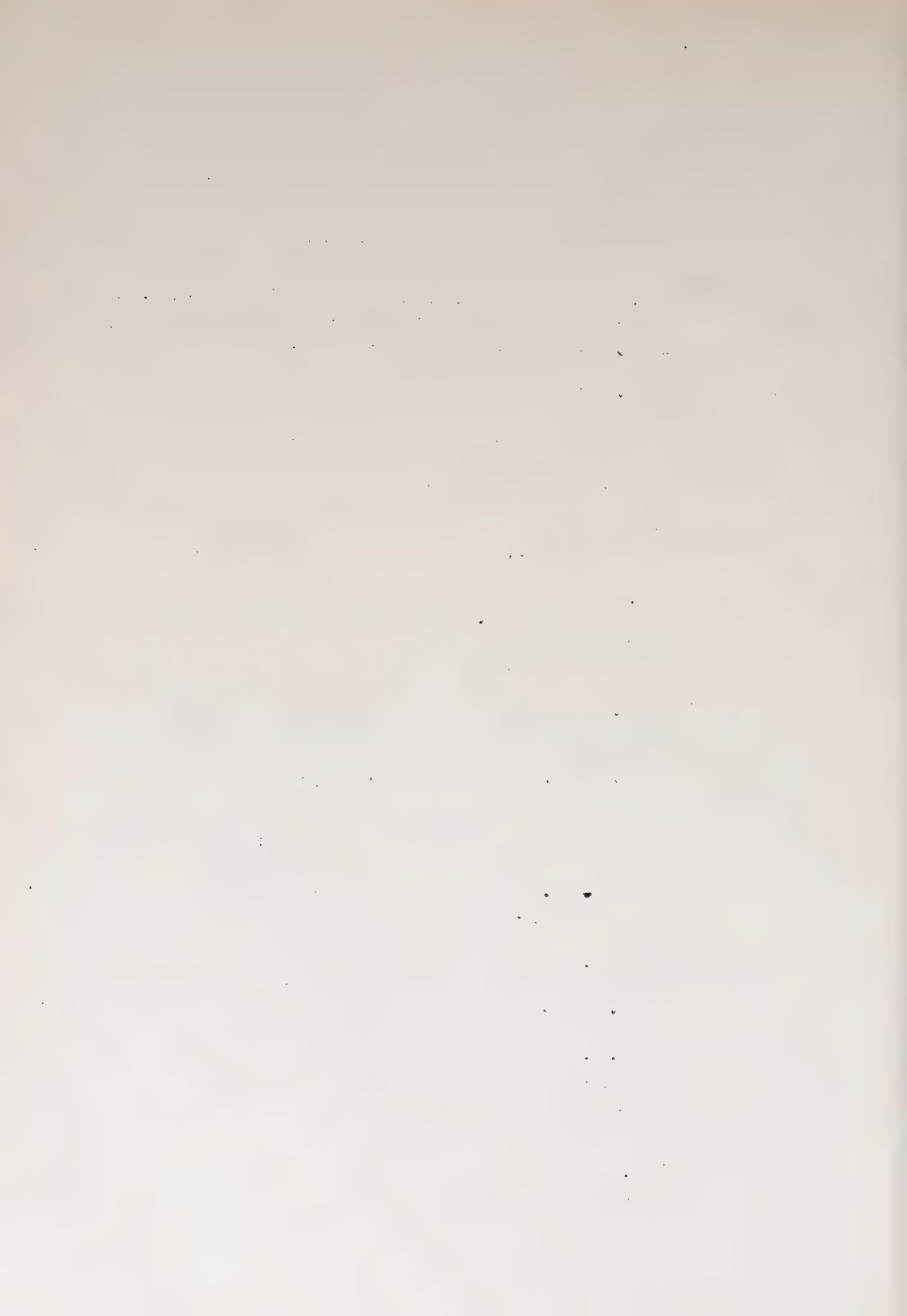
Nous avons voulu vérifier la valeur de cette méthode dans 14 cas de staphylococcies graves dont nous rapportons les observations. Nous avons constaté que, dans l'ensemble des cas (10 fois sur 14), il existe un parallélisme indiscutable entre les renseignements fournis par le laboratoire, et l'évolution clinique de la maladie. Cependant, dans les 4 cas restants où ce parallélisme n'existait pas, nous avons incriminé l'importance du terrain dont le mauvais état venait aggraver une affection où le germe se montrait pourtant nettement sensible aux antibiotiques.

Nous ajouterons, pour terminer, que faute de posséder un antibiotique qui ait un pouvoir bactéricide aussi ou plus marqué que celui de la pénicilline, mais pour lequel le staphylocoque ne mette pas en oeuvre un enzyme inhibiteur, le traitement des septicémies à staphylocoques producteurs de pénicillinase reste très difficile.

Il s'ensuit que le pronostic général des staphylococcies reste particulièrement sévère, malgré les succès magnifiques que donne encore l'usage des antibiotiques.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BARBER M. et HAYHOE F.G.J. and WHITEHEAD J.E.M.
Penicillin Resistant Infection in Maternity Hospital
(Lancet, 1949, 2, 1120-1125).
- 2 - BARIETY M. et BROCARD H.
Les septicémies à staphylocoques
(Baillière éd., 1945, Paris).
- 3 - BENHAMOU E. et SORREL A.
L'association des antibiotiques fongiques dans le
traitement des maladies infectieuses
(Presse Méd., 1er Décembre 1951, 59, 1591-1593).
- 4 - BERROD J.
La pénicilline. Ses indications. Ses résultats en
thérapeutique
(Thèse Paris, 1945).
- 5 - BERTOYE A.
Caractéristiques biologiques du staphylocoque et
pénicillino-résistance
(C.R. Soc. Biol., 1949, 143, 1052-1053).
- 6 - BERTRAND-FONTAINE Th. (Mme), SCHNEIDER J. et LUBETZKI J.
Septicémies staphylococciques : action favorable de
la cortisone
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 17 Octobre 1952, 68,
1030-1041).
- 7 - BESANÇON Fr.
Résistance aux antibiotiques, seuls et associés
(Sem. Hôp. Paris, 22 Juin 1951, 2, 2000-2001).
- 8 - BLONDET P.L.
Staphylococcies du nourrisson - Bulles pulmonaires
emphysémateuses
(Thèse Paris, 1952).
- 9 - BORDET P.
La résistance des germes aux antibiotiques
(Presse Méd., 1952, 60, 1139-1141).



- 10 - British Medical Journal,
Editorial, 1950, 2, 1160.
- 11 - CAIRNS H.J.F. and SUMMERS G.A.C.
Penicillin Resistant Staphylococci; Incidence in Relation to Length of Stay in Hospital
(Lancet; 1950, 1, 446).
- 12 - CARRERE L. et ROUX L.
Sensibilité au chloramphénicol de certains staphylocoques résistant aux autres antibiotiques.
(C.R. Soc. Biol., 22 mars 1952, 146, 422-424).
- 13 - CATTAN R.
Septicémies à staphylocoques dorés guéries par la pénicilline.
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1945, 48-50).
- 14 - CHABBERT Yves.
Aspect de la résistance des germes aux antibiotiques.
(Presse Méd., 13 déc. 1952, 60, 1683-1686).
- 15 - CHABBERT Y.
Action des associations d'antibiotiques sur les germes aérobies.
(Ann. Inst. Past., mars 1953, 84, 545-561).
- 16 - CHABBERT Y. et SUREAU B.
Diagnostic des staphylocoques pénicillo-résistants.
(Ann. Inst. Past., 1949, 76, 562-564).
- 17 - CHABBERT Y. et TERRIAL G.
Evolution actuelle des types de résistance aux antibiotiques chez les staphylocoques pathogènes.
(Ann. Inst. Past., octobre 1952, 83, 499-505).
- 18 - CHAPTAL J., BRUNEL D., JEAN R., FUECH P., LOUBATIERES R. et ALRAN D. (Mlle)
Staphylococcie pulmonaire du premier âge: 15 cas récents, dont 12 cas à évolution mortelle.
(Arch. Fr. de Pediat. 22 avril 1952, 9, 856-869).
- 19 - CHAZOUILLERES R.
Staphylocoques: sensibilité aux antibiotiques (pénicillino-résistance)
(Thèse Paris, 1951).

- 20 - CHEDID L., BOYER F. et SAVIARD. (Mlle).
Surrénales et infection.
(Ann. Inst. Past., 1952, 83, 212-233).
- 21 - CHIGOT P.L. et MOLES A.
Deux cas mortels sur 115 cas d'ostéomyélite aiguë.
(Mem. Acad. Chirurgie, 4 juin 1952, 78, 560-569).
- 22 - CIBLERT J., PERRIN J. et ROLLAND F.
Traitement des staphylococcies rénales.
(Lyon Chirurg., 1949, 44, 707-719).
- 23 - COULLET M. et TATE L.
Comportement vis à vis des antibiotiques de quelques souches de staphylocoques isolés aux Hôpitaux de Clermont-Ferrand.
(Soc. Sc. Méd. de Clermont-Ferrand, 24 janvier 1952, in Presse Méd., 1952, 60, 1634).
- 24 - COUTEAUX H.
Traitement des endocardites à entérocoques: intérêt de l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques.
(Thèse Paris, 1953).
- 25 - DANA R., SEBAG A., BORSONI G. et COHEN H.
Septicopyohémie prolongée, guérie par auréomycine et vaccinothérapie.
(Soc. Sc. Méd. Tunisie, 26 octobre 1951 - in Presse Méd., 1952, 60, 148).
- 26 - DLBOOS P.
Contribution à l'étude du traitement des septicémies à staphylocoques dorés par la pénicilline.
(Thèse Paris, 1945).
- 27 - DEBRE R. et LEVLEUF J.
Ostéomyélites aiguës avec bactériémie et septicémies à staphylocoques.
(Presse Méd., 8 mars 1939, 361-364).
- 28 - DEBRE R., LEVY P.P., CHALARD L. et BONNET H.
L'anatoxine staphylococcique: son emploi dans un cas de staphylococcémie grave à foyers multiples terminée par la guérison.
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 12 juillet 1935, 1334-134

29 - DONZÉLOT E.

Septicémie à staphylocoque traitée et guérie par la pénicilline.

(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1945, 47-48).

30 - DONZÉLOT E., KAUFMANN H., et CASTEL Y.

Efficacité de la cortisone dans deux cas d'endocardite infectieuse à hémocultures négatives.

(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1952, 68, 57-59).

30 bis- DONZÉLOT E., KAUFMANN H. et MONTOUCHET M.

Données nouvelles sur le traitement antibiotique des endocardites infectieuses subaiguës.

(Sem. Hôp. Paris, 2 mai 1952, 1374-1376).

31 - DOUMER Ed., BILLBENOÎT C. et DUMÉZ L.

Staphylococcie rebelle aux antibiotiques: guérison par sulfamide.

(Soc. Méd. du Nord, 27 juin 1952 - in Presse Méd. 1952, 60, 1370).

32 - FAGUET M.

Obtention d'un staphylococcus aureus résistant à la pénicilline et étude de ses caractères.

(Ann. Inst. Past., 1948, 74, 451-457).

33 - FASQUELLE R. et BARBILR P.

Essai d'abaissement in vitro de la résistance de certains staphylocoques aux antibiotiques.

(Ann. Inst. Past., mai 1950, 78, 674-677);

34 - FLORÉY L.E.

The clinical application of antibiotics.

Penicillin - (Londres, Oxford University Press, 1952, 1, 732).

35 - GASTINEL P. et RUILLY J.

Sémiologie générale de l'état septicémique.

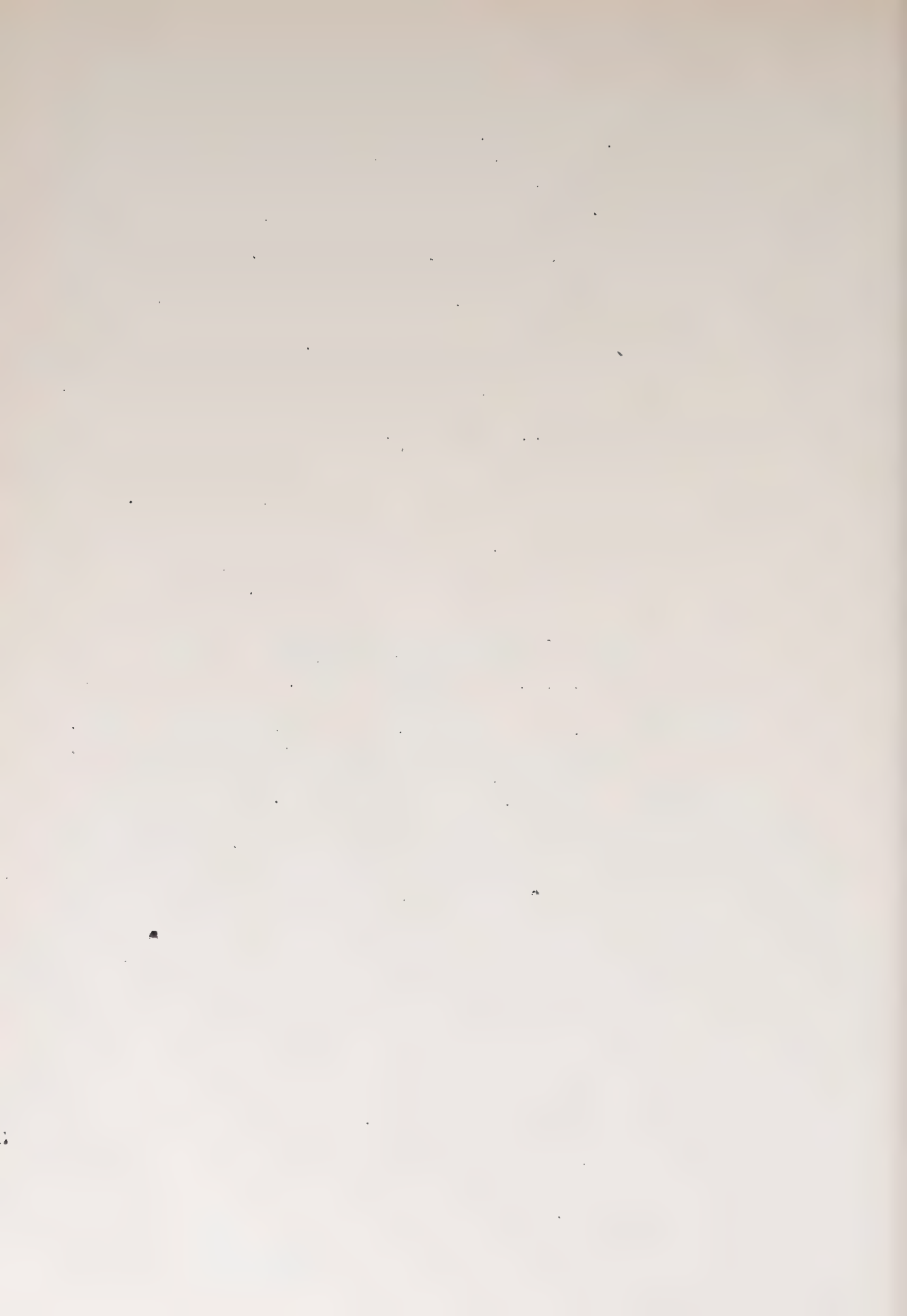
(XIXème Congrès Fr. de Médecine, 1927, 1, 106).

36 - de GENNES et BRICAIRE H.

Quatre observations de malades traités par l'érythromycine.

(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 17 avril 1953: à paraître).

- 37 - GRATIA.
Techniques sélectives pour la recherche systématique
des germes antibiotiques.
(C.R. Soc. Biol., 1946, 140, 1053).
- 38 - GRENIER J., BAVAY J. et LUTIER F.
Résistance des germes aux antibiotiques associés.
(Presse Méd. 10 novembre 1951, 59, 1477-1478).
- 39 - GRUMBACH (Mlle), BLONDET M.P.
Pneumopathies bulleuses extensives staphylococciques.
(Arch. Fr. de Pédiatrie, 17 juin 1952, 9, 961-966).
- 40 - GUILLAUME J., SUREAU B. et JANY P.
Contribution à l'étude des syndrômes méningés post-
opératoires.
(Sem. Hôp. Paris, 1951, 1, 884-887).
- 41 - HAROUSSEAU A.H.L.
Staphylococcies du nouveau-né.
étude - (Thèse Paris, 1951).
- 42 - HOLZMANN D.
Bacterial endocarditis.
(J.A.M.A., 11 nov. 1950, 144, 923-924).
- 43 - JANBON M., BERTRAND L., ROUX J. et SALVAING J.
Staphylococcies exaspérées par la terramycine.
(Soc. Sc. Méd. Biol. de Montpellier, 4 janvier 1952 -
in Presse Méd., 1952, 60, 584).
- 44 - JANBON M., RIMBAUD R., BERTRAND L., SALVAING J. et
BARJON P.
Septicémie staphylococcique avec image de miliaire
pulmonaire.
(Soc. Sc. Méd. Biol. de Montpellier, 11 janvier
1952, in Presse Méd., 1952, 60, 584).
- 45 - JAWETZ L., GUNNISON J.B. and COLEMAN V.R.
The Combined Action of Penicillin with Streptomycin
or Chloromycetin in vitro.
(Science, 1950, 111, 254-256).
- 46 - GUNNISON J.B., JAWETZ L. and COLEMAN V.
Interference of Aureomycin and Terramycin with the
Action of Penicillin in vitro
(Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., novembre 1950, 75,
549).



- 47 - JAWLITZ E. and GUNNISON J.B.
Studies of Antibiotic Synergism and Antagonism: a Scheme of Combined Antibiotic Action.
(Antibiot. and Chemoth., 1952, 2, 243-248).
(Bibliog. import.).
- 48 - KEEFER C.S., BLAKE F.F., MARSHALL, LOCKWOOD J.S. and WOOD W.B.
Penicillin in the treatment of Infections. A Report of 500 Cases. Statement by Committee on Chemotherapy and others Agents. Division of Medical Sciences.
(J.A.M.A., 28 août 1943, 122, 1217-1224).
- 49 - KOURILSKY R., MERCIER P. et FILLET J.
La staphylococcie, maladie chronique et contagieuse.
(Presse Méd., 31 mars 1951, 59, 417-418).
- 50 - KRAVITZ S.C. and BRELD C.N.(JR).
Staphylococcus aureus bacteremia; report of cases with cure by combined antibiotic therapy and surgical eradication of unusual focus of infection.
(J.A.M.A., 17 mars 1951, 145, 819-821).
- 51 - LEFEVRE R.L.
Utilité pratique du test de sensibilité des germes aux antibiotiques.
(Thèse Paris, 1950).
- 52 - LEGROUX R.
La médication iodo-sulfamidée.
(Mém. Acad. Chir., 19 avril 1944, 70, 141-142).
- 53 - LEMIERRE A.
Les septicémies staphylococciques.
(J. Méd. Chir. Prat., 10 juin 1927, 98, 381-395).
- 54 - LERIBOULLET J. et BENDA P.
Septicémies pénicillino-résistantes.
(Paris Médical, août 1950, 40, 455-457).
- 55 - LEVINSON D.C., GRIFFITH G.C. and PEARSON H.E.
Increasing Bacterial Resistance to Antibiotics: Study of 18 Cases of Staphylococcus Endocarditis.
(Circulation, nov. 1950, 2, 668-675).

- 56 - LIEVRE J.A., VERNE J.M., BLOCH-MICHEL M. et DUCHANGE H.
Méningite staphylococcique suppurée; guérison par
antibiotiques et streptokinase-streptodornase.
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 10 octobre 1952, 68,
997-1003).
- 57 - LONG P.H. et Collaborateurs.
Antibiotiques: bases expérimentales et utilisation
clinique.
(Ann. Inst. Past., nov. 1950, 79, 726-736).
- 58 - LUTIER F.
Antibiotiques. Mesure de la résistance des germes
aux antibiotiques isolés et associés.
(Thèse Paris, 1951).
- 59 - MAC NEAL W.J. and FRISBELL F.C.
Administration de bacteriophage à 100 sujets atteints
de septicémie à staphylocoque.
(Am. J. Med. Sc., février 1956, 191, 179-196).
- 60 - MARTIN Claude (Mlle).
Sur l'hibernation artificielle appliquée au traite-
ment d'un cas très sévère de septico-pychémie à
staphylocoques.
(Presse Med., 1953, 61, 84).
- 61 - MARTIN René, NITTI F., SUREAU B. et BERROD J.
La pénicilline et ses applications cliniques.
(Editions Médicales Flammarion, Paris, 1945).
- 62 - MARTIN René, SUREAU B. et CHABBERT Y.
Rôle du laboratoire au cours d'un traitement par la
streptomycine.
(Presse Med., 1948, 56, 182).
- 63 - MARTIN René, et SUREAU B.
Traitement moderne des méningites purulentes aiguës.
(Editions Médicales Flammarion, Paris, 1948).
- 64 - MARTIN René, CHABBERT Y. et SUREAU B.
Le test de sensibilité microbienne aux antibiotiques
a-t-il un intérêt clinique?
(Semaine Hôp. Paris, 26 mars 1949, 1, 968-971).

- 65 - MARTIN René, CHABBERT Y., SUREAU B. et DEMOURES C.
Un problème d'actualité en pénicillinothérapie: les
staphylocoques producteurs de pénicillinase.
(Presse Méd., 25 février 1950, 58, 197-198).
- 66 - MARTIN René, CHABBERT Y., SUREAU B. et Mlle MOUSSET H.
L'antibiotique de choix.
(Presse Méd., 5 août 1950, 58, 865-868).
- 67 - MARTIN René, CHABBERT Y. et SUREAU B.
Le laboratoire peut-il permettre de déterminer en
antibiotothérapie l'association de choix?
(in" Les antibiotiques et les maladies de l'enfance :
Centre international de l'enfance, III, Paris, 1952,
270-281).
- 68 - MARTIN René, SUREAU B. et CHABBERT Y.
Intérêt au cours des maladies microbiennes de l'étude
du pouvoir bactéricide des antibiotiques sur les germes.
L'association antibiotique de choix.
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, novembre 1952, 68,
1192-1201).
- 69 - MARTIN René, CHABBERT Y. et SUREAU B.
Les associations d'antibiotiques. Etude et valeur de
leurs pouvoirs bactériostatique et bactéricide.
Applications cliniques.
(Presse Méd., 11 février 1953, 61, 168-171).
- 70 - MARTIN René, CHABBERT Y.
La lutte engagée entre le staphylocoque et les anti-
biotiques.
(Bull. Acad. Nat. Méd., 28 avril 1953, 137, 241-48).
- 71 - MARTIN René, SUREAU B. et VÉRON M.
Le traitement actuel de la maladie d'Osler par les
antibiotiques. Importance de la recherche du pouvoir
bactéricide. Intérêt des associations d'antibiotiques.
(Bull. Méd., 15 avril 1953, 67, 199-205).
- 72 - MATHIEU de FOSSEY B.
Un nouvel antibiotique: l'érythromycine.
(Presse Méd., 1953, 61, 687-688).
- 73 - MATTHEW H.
Subacute Bacterial Endocarditis Caused by Coagulase-
negative Staphylococcus Albus.
(Lancet, 20 janv, 1951, 1, 146-148).

- 74 - MERIEL, C/NTEGRIL, DEGOY.
Un cas de staphylococcie pulmonaire.
(Soc. Méd. Chir. Pharm. de TOULOUSE, 29 janvier 1952-
in Presse Méd., 1.52, 60, 632).
- 75 - MILLIEZ P., MAYER M. et LEVASSEUR Ch.
Méningite purulente staphylococcique cloisonnée grave;
action spectaculaire de la streptokinase-streptodornase
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 18 janvier 1952, 68, 114-18).
- 76 - MONLEAU M.
Antibiotiques - Emploi dans les septicémies à staphy-
locoques.
(Thèse Paris, 1952).
- 77 - MONNIEUX J. et QUELLEY J.
Auréomycine: antibiotique de choix des staphylococcies
(Soc. Méd. Chir. et Pharm. de Toulouse, 27 novembre
1951 - in Presse Méd., 1952, 60, 188).
- 78 - MOUSSET H. (Mlle), GRUMBACH F. (Mme) et BOYER F.
Sur l'accoutumance des germes à la streptomycine.
(Ann. Inst. Past., août 1948, 75, 172-173).
- 79 - PAGNIEZ P., PLICHET A. et RENDU Ch.
Staphylococcémie grave traitée et guérie par l'ana-
toxine.
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 16 octobre 1936, 1318-21)
- 80 - PILLET J.
Staphylocoques pathogènes. Produits élaborés: sur
quelques produits.
(Thèse Paris, 1948).
- 80 bis- RAMSAY A.M. and VAHRMAN J.
Treatment of Generalized Staphylococcal Infections
(with Special Regard to Penicillin).
(Lancet, 24 février. 1951, 1, 425-428).
- 81 - RAMON G., RICHOU R., THIERRY J.P. et GERBLAUX C.
Action comparée de la cortisone et d'un vaccin anti-
colibacillaire sur l'immunité spécifique conférée par
l'anatoxine staphylococcique.
(C.R. Acad. des Sciences, 26 mai 1952, 234, 2131-33).

- 81bis - RANTZ L.A. and RANDALL E.
Antibiotic Synergism and Staphylococcus Aureus.
(Antibiot. and Chemoth., 1952, 2, 645-652).
- 82 - RAVINA A., PESTEL M., PONCELET P. et LAPLANCHE CL.
Influence défavorable de l' A.C.T.H., puis de la corti-
sone sur l'évolution d'une endocardite infectieuse à
hémoculture négative.
(B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1952, 68, 814-818).
- 83 - REILLY J.
L'état septicémique.
(Acquisitions méd. récentes, 1949, 341).
- 84 - ROMANSKY M.J., FUSILLO M.H., CALDWELL E. and ROBIN E.D.
Synergistic Action and Potential Applications of Combi-
nations (Antibiotics).
(M. Clin. North America, March 1951, 35, 535-544).
- 85 - ROUNTRELL P.M., BARBOUR R.G.H. and THOMSON L.F.
Incidence of Penicillin-resistant and Streptomycin-
resistant Staphylococci in a Hospital.
(Lancet, 24 février 1951, 1, 435-436).
- 86 - SEDALLIAN P., MONNET P., FAVRE-GILLY J.
La pénicilline dans les septicémies.
(J. Méd. Lyon, 1946, 635, 471).
- 87 - SHERRIS J.C. and FLOREY M.E.
Relation of Penicillin Sensitivity in Staphylococci to
Clinical Manifestations of Infection.
(Lancet, 10 fév. 1951, 1, 309-312).
- 88 - SOHIER R.
Staphylococcémies.
(in, Encyclop. Méd. Chir., 1948, 1, 8007).
- 89 - SKINNER D. and KEEFER C.S.
Signification de la bactériémie à staphylocoques dorés.
(Arch. Int. Med., 1941, 68, 851).
- 90 - SPICER S. and BLITZ D.
A Study of the Response of Bacterial Populations to the
Action of Penicillin. A Quantitative Determination of
its Effect on the Organisms.
(J. Lab. and Clin. Méd., 1948, 33, 417).

- 91 - SPINK W.W.
Biologic and Clinical Significance of Penicillin-resistant Staphylococci, Including Observations with Streptomycin, Aureomycin, Chloramphenicol and terramycin.
(J. Lab. and Clin. Med., Feb. 1951, 37, 278-293).
- 92 - SUREAU B., ARQUIE E., BOYER F. et SAVIARD M. (Mlle).
Premières données sur la production d'une streptomycine par certaines souches microbiennes.
(Ann. Inst. Past., août 1948, 75, 169-172).
- 93 - TENG P. and MELENEY T.L.
Treatment of Staphylococcic Meningitis, with Review of Literature and with Particular Reference to Results with Bacitracin; 5 cases.
(Surgery, Sept. 1950, 28, 516-533).
- 94 - TORREY J.C., RILEY M.K.
Initial Aerobic Flora of New-born Infants.
(Amer. Jour. Dis. Child., 1944, 67, 89).
- 95 - PLYRE M. (Mlle). et VELU H.
Les associations d'antibiotiques et leur appréciation par diffusion.
(Rev. Immunol., 1952, 16, 142).
- 96 - VIETTE Michel.
L'antibiotique de choix. Rôle du laboratoire dans sa détermination.
(Thèse Paris, 1951).
- 97 - WAHL R. et FOUACE J.
Classification des staphylocoques par la méthode des phages.
(Soc. Fr. Microb., 3 janvier 1952).
- 98 - WATERWORTH P.M.
Détection en culture primitive de la formation de pénicillinase.
(Ann. Inst. Past., juillet 1948, 75, 94-97).
- 99 - WELSCH M.
Développement d'individus "totalement" résistants à la streptomycine dans les populations staphylococciques cultivées en présence de cet antibiotique.
(C.R. Soc. Biol., Paris, juillet 1950, 144, 981-984).

Vu :
Le Président de Thèse
signé : MOREAU

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
signé : Jean SARRAILH.

